Environnement Canada | Environment Canada
Santé Canada | Health Canada

Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)

LISTE DES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE
RAPPORT D'ÉVALUATION

1,3-Butadiène

(Révisé, août 2000)

Canada

Données de catalogage avant publication (Canada)

Liste des substances d'intérêt prioritaire, rapport d'évaluation : butadiène (édition révisé)

(Liste des substances d'intérêt prioritaire)
Publ. aussi en anglais sous le titre : *Priority substances list assessment report, butadiene*.
Publ. en collaboration avec Santé Canada.
Comprend des références bibliographiques.
Publ. aussi sur l'Internet.
ISBN 0-662-84751-2
N° de cat. En40-215/52F

1. Butadiène – Toxicité – Tests – Canada.
2. Butadiène – Aspect de l'environnement – Canada.
3. Environnement – Surveillance – Canada.
I. Canada. Environnement Canada.
II. Canada. Santé Canada.
III. Coll.

TD899.R8P74 2000 363.738'4 C00-980253-3

De plus amples renseignements peuvent être obtenus du site Web d'Environnement Canada à www.ec.gc.ca ou de l'Informathèque au 1 800 668-6767.

© Ministère des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada 2000

101-01393/

Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)

LISTE DES SUBSTANCES D'INTÉRÊT PRIORITAIRE
RAPPORT D'ÉVALUATION

1,3-Butadiène

Environnement Canada
Santé Canada

Mai 2000
(Révisé août 2000)

TABLE DES MATIÈRES

SYNOPSIS 1

1.0 INTRODUCTION 3

2.0 RÉSUMÉ DE L'INFORMATION ESSENTIELLE À L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999 7

2.1 **Identité et propriétés physico-chimiques** 7

2.2 **Caractérisation de la pénétration du butadiène dans l'environnement** 7
2.2.1 Production et usages 7
2.2.2 Sources et rejets 8
2.2.2.1 Sources naturelles 8
2.2.2.2 Sources anthropiques 8

2.3 **Caractérisation de l'exposition** 10
2.3.1 Devenir dans l'environnement 10
2.3.1.1 Air 10
2.3.1.2 Eau 10
2.3.1.3 Sédiments 10
2.3.1.4 Sols 10
2.3.1.5 Biote 11
2.3.1.6 Distribution dans l'environnement 11
2.3.2 Concentrations dans l'environnement 12
2.3.2.1 Air ambiant 12
2.3.2.2 Air intérieur 12
2.3.2.3 Eaux de surface 13
2.3.2.4 Eaux souterraines 14
2.3.2.5 Eau potable 14
2.3.2.6 Sols et sédiments 14
2.3.2.7 Aliments 14
2.3.2.8 Produits de consommation 14

2.4 **Caractérisation des effets** 14
2.4.1 Écotoxicologie 14
2.4.2 Toxicocinétique et métabolisme 16
2.4.3 Mammifères expérimentaux et in vitro 20
2.4.3.1 Toxicité aiguë 20
2.4.3.2 Toxicité à court terme et toxicité subchronique 20
2.4.3.3 Toxicité chronique et cancérogénicité 21
2.4.3.4 Génotoxicité 29
2.4.3.5 Toxicité pour la fonction de reproduction et le développement 35

2.4.3.6 Immunotoxicité 37
2.4.4 Êtres humains 37
2.4.4.1 Études cliniques 37
2.4.4.2 Cancérogénicité 37
2.4.4.3 Effets non néoplasiques 42
2.4.4.4 Génotoxicité 43
2.4.5 Effets atmosphériques abiotiques 44

3.0 ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999 47

3.1 LCPE 1999, 64*a*) : Environnement 47
3.1.1 Paramètres de l'évaluation et de mesure 47
3.1.1.1 Organismes aquatiques 47
3.1.1.2 Organismes terrestres 48
3.1.2 Caractérisation du risque environnemental 48
3.1.2.1 Organismes aquatiques 48
3.1.2.2 Organismes terrestres 49
3.1.2.2.1 Végétaux 49
3.1.2.2.2 Invertébrés du sol 49
3.1.2.2.3 Faune mammalienne 50
3.1.2.3 Discussion sur l'incertitude 51

3.2 LCPE 1999, 64*b*) : Environnement essentiel pour la vie 53

3.3 LCPE 1999, 64*c*) : Santé humaine 53
3.3.1 Exposition estimative de la population 53
3.3.2 Caractérisation du danger 54
3.3.2.1 Masse des preuves sur la cancérogénicité et la génotoxicité 55
3.3.2.2 Masse des preuves d'effets non néoplasiques 58
3.3.3 Analyses exposition/réponse 59
3.3.3.1 Cancérogénicité 61
3.3.3.1.1 Pouvoir cancérogène estimatif d'après les données épidémiologiques 61
3.3.3.1.2 Pouvoir estimatif d'après les expériences sur des animaux 69
3.3.3.2 Effets non néoplasiques 74
3.3.4 Caractérisation du risque pour la santé humaine 79
3.3.5 Incertitudes et degré de confiance liés à la caractérisation du risque pour la santé humaine 82

3.4 Conclusions 85

3.5 Considérations relatives au suivi (mesures à prendre) 86

4.0 BIBLIOGRAPHIE 87

ANNEXE A STRATÉGIES DE RECHERCHE UTILISÉES POUR RELEVER LES DONNÉES PERTINENTES 109

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 Propriétés physico-chimiques du butadiène 7

TABLEAU 2 Écotoxicité aiguë et chronique du butadiène 15

TABLEAU 3 Incidence des lésions néoplasiques selon les essais biologiques critiques du pouvoir cancérogène du butadiène avec des mammifères expérimentaux 22

TABLEAU 4 Survol de la génotoxicité du butadiène et de ses métabolites chez les rongeurs 30

TABLEAU 5 Sommaire des mesures du risque de cancer du système lymphohématopoïétique dans les populations de travailleurs exposés au butadiène 39

TABLEAU 6 Sommaire des quotients de risque pour l'évaluation environnementale du butadiène 52

TABLEAU 7 Variables de la stratification de la modélisation de la relation exposition/réponse des données épidémiologiques de Delzell *et al.* (1995) 62

TABLEAU 8 Estimations des paramètres et écart de chacun des quatre modèles ajustés, par rapport à l'exposition cumulative moyenne par année-personne, pour l'étude de Delzell *et al.* (1995), et comparaison avec la valeur estimative des paramètres découlant des analyses de Delzell *et al.* 65

TABLEAU 9 Estimations du pouvoir cancérogène (CT_{01}) correspondant aux modèles ajustés à l'exposition cumulative moyenne par année-personne d'après l'étude de Delzell *et al.* (1995) et comparaison avec les estimations découlant des analyses de Delzell *et al.* 66

TABLEAU 10 Estimations des paramètres et écart de chacun des quatre modèles à exposition décalée ajustés à l'exposition cumulative médiane par année-personne 67

TABLEAU 11 Valeurs *p* de la validation des modèles pour l'étude de Delzell *et al.* (1995) 68

TABLEAU 12 Estimations du pouvoir cancérogène (CT_{05}) du butadiène, d'après les résultats d'essais biologiques avec des animaux expérimentaux 73

TABLEAU 13 Incidence et gravité de l'atrophie des ovaires observée au cours d'un essai biologique de deux ans chez les souris 76

TABLEAU 14 Concentrations de référence pour l'atrophie des ovaires 77

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 Métabolisme proposé du butadiène chez les mammifères 17

FIGURE 2 Rapport de taux observés et courbes ajustées pour la leucémie, dans l'étude de Delzell *et al.* (1995) 66

FIGURE 3 Analyse de la relation exposition/réponse pour les tumeurs provoquées par le butadiène chez les souris 71

FIGURE 4 Analyse de la relation exposition/réponse pour les tumeurs provoquées par le butadiène chez les rats 75

FIGURE 5 Analyse de la relation exposition/réponse pour l'atrophie des ovaires chez les souris 78

FIGURE 6 Analyse de la relation exposition/réponse pour l'atrophie des ovaires chez les souris, à l'exception des groupes exposés aux deux doses maximales 80

FIGURE 7 Analyse de la relation exposition/réponse pour l'atrophie modérée et marquée des ovaires 80

FIGURE 8 Analyse de la relation exposition/réponse pour l'atrophie modérée et marquée des ovaires, à l'exclusion du groupe exposé à la dose maximale 80

LISTE DES ACRONYMES ET DES ABRÉVIATIONS

ADN	acide désoxyribonucléique
CAS	*Chemical Abstracts Service*
CE_{50}	concentration efficace médiane
CFC	chlorofluorocarbure, chlorofluorocarbone, chlorofluoroalcane
CL_{50}	concentration létale médiane
CMAT	concentration maximale acceptable de toxique
CMEO	concentration minimale avec effet observé
conc.	concentration
COV	composé organique volatil
C_{PM05}	concentration correspondant à une augmentation de 5 % du paramètre de mesure
CPPI	*Canadian Petroleum Products Institute* — Institut canadien des produits pétroliers
CSEO	concentration sans effet observé
CT_{01}	concentration tumorigène correspondant à une augmentation de 1 % de l'incidence du cancer ou de la mortalité due à ce dernier
CT_{05}	concentration tumorigène correspondant à une augmentation de 5 % de l'incidence du cancer ou de la mortalité due à ce dernier
DEB	1,2,3,4-diépoxybutane
EB	1,2-époxy-3-butène
EBdiol	1,2-dihydroxy-3,4-époxybutane
EH	époxyde-hydrolase
GSH	glutathion
GT	glutathion-transférase
i.c.	intervalle de confiance
INRP	Inventaire national des rejets de polluants
IPE	indice du pouvoir d'exposition
K_{oe}	coefficient de partage entre l'octanol et l'eau
l.d.	limite de détection
l.i.c.	limite inférieure de confiance
l.i.c.C_{PM05}	limite inférieure de confiance à 95 % de la C_{PM05}
LCPE	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement*
LCPE 1999	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999*
LSIP	Liste des substances d'intérêt prioritaire
NO_x	oxydes d'azote
NTP	*National Toxicology Program*
O	nombre de cas observés
OR	ratio d'incidence approché
PCOP	potentiel de création d'ozone photochimique

PDO	potentiel de destruction de l'ozone
PNSPA	Programme national de surveillance de la pollution atmosphérique
PRP	potentiel de réchauffement de la planète
RPM	réactivité progressive maximale
RNSPA	Réseau national de surveillance de la pollution atmosphérique
RR	risque relatif
RTECS	*Registry of Toxic Effects of Chemical Substances*
S_x	erreur type
TSM	taux standardisé de mortalité

SYNOPSIS

Le 1,3-butadiène (ci-après appelé le butadiène) est un produit d'une combustion incomplète survenant au cours de processus naturels et de l'activité humaine. C'est aussi un produit chimique industriel servant principalement à la fabrication de polymères, notamment du polybutadiène, des caoutchoucs et des latex de styrène-butadiène et des caoutchoucs nitrile-butadiène. Il pénètre dans l'environnement canadien par les gaz d'échappement des véhicules à moteur à essence ou à moteur Diesel, les gaz de combustion non reliés au transport, les gaz de combustion de la biomasse et à la faveur de ses utilisations industrielles. On parle alors d'un tonnage total estimé, en 1994, entre 12 917 et 41 622 t, la plus grande partie sous forme de rejets atmosphériques.

Si le butadiène n'est pas persistant, on le trouve néanmoins partout en milieu urbain, en raison du grand nombre de sources de combustion. Les concentrations atmosphériques maximales ont été mesurées dans l'air des villes et près d'une source industrielle. En raison des causes de sa présence dans l'environnement, de son devenir dans ce dernier et des concentrations mesurées au Canada, l'évaluation environnementale a porté sur les risques éventuels pour les formes de vie aquatiques, les végétaux et la faune terrestres et les invertébrés du sol, en posant comme hypothèse des conditions très prudentes, les plus pessimistes. Les analyses montrent que, même dans ces conditions, les organismes ne sont probablement pas menacés.

Non halogéné, présent en concentrations modérées dans l'environnement, le butadiène ne contribue pas à la destruction de l'ozone stratosphérique ni aux changements climatiques. Comme c'est une substance réactive dont le potentiel de création d'ozone photochimique est élevé et qui est présente en concentrations modérées dans d'atmosphère, il occasionne la formation d'ozone troposphérique et du smog qui en résulte.

En général, les Canadiens sont exposés au composé principalement par l'air ambiant et l'air intérieur. Administré par inhalation, le butadiène est cancérogène pour les souris et les rats, provoquant l'apparition de tumeurs en de nombreux sièges, à toutes les concentrations éprouvées, dans toutes les études retrouvées. En outre, il est génotoxique pour les cellules somatiques et germinales des rongeurs. La sensibilité plus grande des souris (que des rats), à ces effets, est probablement reliée à des différences spécifiques du métabolisme, dans ses réactions aux métabolites époxydiques actifs. Une association entre l'exposition au butadiène en milieu de travail et la leucémie satisfait à plusieurs des critères classiques de causalité; des faits limités montrent que le butadiène est génotoxique chez les travailleurs exposés. En conséquence, le poids des données épidémiologiques et toxicologiques disponibles amène à considérer le butadiène comme très probablement cancérogène pour l'être humain et probablement génotoxique. Le butadiène a également provoqué des effets négatifs sur les organes de la reproduction des souris femelles à des concentrations relativement faibles.

D'après les données disponibles, on conclut que le butadiène ne pénètre pas dans l'environnement canadien en une quantité ou en une concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique. Cependant, on considère qu'il pénètre dans l'environnement en une quantité ou en une concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger pour l'environnement essentiel pour la vie ou un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines. En conséquence, le butadiène est considéré comme « toxique » au sens de l'article 64 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999).*

Le butadiène contribue à la formation photochimique de l'ozone troposphérique. Il est donc recommandé de s'attaquer aux principales sources du composé, dans le cadre de plans de gestion des substances organiques volatiles contribuant à la formation de l'ozone troposphérique.

D'après la comparaison des estimations de l'exposition de la population en général avec le pouvoir tumorigène, on considère la recherche de moyens pour réduire l'exposition au composé dans l'air ambiant comme ayant une priorité élevée, tant à proximité des sources ponctuelles connues tandis que l'on considère comme ayant une priorité modérée à élevée cette recherche visant les sources diffuses (les moyens de transport principalement selon le présent rapport), est considérée comme très prioritaire. Il peut aussi être indiqué d'entreprendre des recherches sur les concentrations et les sources éventuelles du butadiène dans l'air intérieur.

1.0 INTRODUCTION

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE 1999) exige des ministres fédéraux de l'Environnement et de la Santé qu'ils préparent et publient une liste des substances d'intérêt prioritaire, identifiant les substances chimiques, les groupes de substances chimiques, les effluents et les déchets, qui peuvent être nocifs pour l'environnement ou constituer un danger pour la santé humaine. La Loi exige également des deux ministres qu'ils évaluent ces substances et qu'ils déterminent si elles sont effectivement ou potentiellement « toxiques » au sens de l'article 64 de la Loi :

> [...] est toxique toute substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou une concentration ou dans des conditions de nature à :
>
> *a*) avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique;
>
> *b*) mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie;
>
> *c*) constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Les substances dont l'évaluation révèle la toxicité au sens de l'article 64 peuvent être inscrites dans l'annexe I de la Loi, et on peut envisager, à leur égard, d'éventuelles mesures de gestion du risque, par exemple un règlement, des lignes directrices, des plans de prévention de la pollution ou des codes de pratiques, pour en régir le cycle de vie (de la recherche-développement à l'élimination finale en passant par la fabrication, l'utilisation, l'entreposage et le transport).

D'après l'analyse initiale de l'information facilement accessible, les motifs d'évaluation du 1,3-butadiène fournis par la Commission consultative d'experts auprès des ministres sur la deuxième liste de substances d'intérêt prioritaire (Commission consultative, 1995) étaient les suivants :

> Le 1,3-butadiène est présent à de faibles niveaux dans l'air tant à l'intérieur qu'à l'extérieur des bâtiments partout au pays. Les sources de cette substance comprennent les gaz d'échappement et les fabriques de plastiques et de caoutchoucs synthétiques. Le 1,3-butadiène est cancérogène et génotoxique chez les animaux. Il pourrait être cancérogène chez les humains. Il est important d'évaluer les risques que cette substance présente pour la santé et l'environnement.

On peut obtenir dans des documents connexes des descriptions des méthodes utilisées pour évaluer les effets des substances d'intérêt prioritaire sur l'environnement et la santé humaine. Un document intitulé « Évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire conformément à la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*, Guide, version 1.0, mars 1997 » (Environnement Canada, 1997a) a été publié pour servir de guide à l'évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire au Canada. On peut acheter ce document en le commandant des :

> Publications sur la protection de l'environnement
> Direction générale de l'avancement des technologies environnementales
> Environnement Canada
> Ottawa (Ontario)
> K1A 0H3

On peut également l'obtenir par Internet à l'adresse www.ec.gc.ca/cceb1/fre/psap.htm sous le titre de « Guide technique ». Il est à noter que la démarche ici décrite a été modifiée de façon à tenir compte des récents progrès réalisés en ce qui concerne les méthodes d'évaluation du risque qui seront mentionnés dans les futures versions du guide de l'évaluation environnementale des substances d'intérêt prioritaire.

La démarche suivie pour évaluer les effets sur la santé humaine est exposée dans la publication de la Direction de l'hygiène du milieu

intitulée « *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* — L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire » (Santé Canada, 1994), qu'on peut obtenir auprès du :

Centre de l'hygiène du milieu
Pièce 104
Santé Canada
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

ou par le site Web des publications de la Direction de l'hygiène du milieu (www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/catalogue/dpc.htm). La méthode est également décrite dans un article publié dans le *Journal of Environmental Science and Health — Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews* (Meek *et al.*, 1994). À remarquer que la démarche décrite dans cet article a évolué et comporte maintenant des faits récents relativement aux méthodes d'évaluation du risque qui sont décrits sur la page Web de la Division des substances environnementales (www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/dpc/contaminants_env/pesip/pesip.htm) et qui seront abordés dans des éditions futures du document sur la méthode d'évaluation des effets sur la santé humaine.

Les stratégies de recherche employées pour localiser les données utiles à l'évaluation des effets potentiels sur l'environnement (antérieures à mars 1998) et sur la santé humaine (antérieures à avril 1998) sont présentées dans l'annexe A. Au besoin, des articles de synthèse ont été consultés. Cependant, toutes les études originales formant la base de la détermination du caractère « toxique » ou non du butadiène, au sens de la LCPE, ont été soumises à l'évaluation critique du personnel d'Environnement Canada (pénétration dans l'environnement, exposition, effets environnementaux) et de Santé Canada (exposition des humains, effets sur la santé humaine).

Les parties du rapport d'évaluation et la documentation complémentaire à l'appui (Environnement Canada, 1998) qui concernent l'évaluation environnementale du butadiène ont été préparées ou révisées par les membres du Groupe-ressource environnemental établi par Environnement Canada pour étayer l'évaluation environnementale :

A. Bobra, *AMBEC Environmental Consultants* (coordonnatrice de l'évaluation environnementale)
Y. Bovet, Environnement Canada
N. Bunce, Université de Guelph
R. Chénier, Environnement Canada (chef d'équipe de l'évaluation environnementale)
T. Dann, Environnement Canada
F. Edgecomb, *Canadian Plastics Industry Association*
P. Georges, Environnement Canada
R. Keefe, Compagnie pétrolière impériale Ltée
F. Onuska, Environnement Canada
F. Ratpan, *Nova Chemicals*
G. Rideout, Environnement Canada
A. Stelzig, Environnement Canada
M. Tushingham, Environnement Canada
C.J. West, *Bayer Rubber Inc.*

Ont également examiné les parties du rapport d'évaluation et de la documentation complémentaire concernant l'évaluation environnementale :

S. Abernethy, ministère de l'Environnement de l'Ontario
L. Brownlee, Environnement Canada
P. Makar, Environnement Canada
L. McCarty, *L.S. McCarty Scientific Research & Consulting* (qui a aussi préparé une première ébauche des parties du rapport d'évaluation portant sur l'environnement)
S. Robertson, Agence de protection de l'environnement du Royaume-Uni
J. Schaum, Agence de protection de l'environnement des États-Unis
A. Sergeant, Agence de protection de l'environnement des États-Unis
G. Whitten, *Systems Application International*

La documentation complémentaire et les sections du rapport d'évaluation portant sur la santé se sont inspirées, en partie, de l'information de base préparée en 1994 par *BIBRA International*, et elles ont été préparées par les fonctionnaires suivants de Santé Canada :

R. Beauchamp
K. Hughes
M.E. Meek
D. Moir
M. Walker

D. Blakey et W. Foster, de la Division des intoxications environnementales et professionnelles, ont respectivement révisé les parties du rapport d'évaluation et la documentation complémentaire sur la génotoxicité et sur la toxicité à l'égard de la fonction de reproduction et du développement. M. Gerin et J. Siemiatycki, de l'Institut Armand-Frappier, Université du Québec, ont examiné, par contrat, l'évaluation de l'exposition présentée dans les études épidémiologiques critiques.

Au cours de la première étape de la révision à l'externe, les personnes suivantes ont examiné les parties de la documentation complémentaire concernant la santé humaine, principalement pour vérifier la justesse de l'information :

J. Aquavella, Société Monsanto
M. Bird, *Exxon Biomedical Sciences, Inc.*
J.A. Bond, Institut de toxicologie de l'industrie chimique
I. Brooke (Royaume-Uni), *Health and Safety Executive*
G. Granville, Shell Canada Ltée
R. Keefe, Compagnie pétrolière impériale Ltée
A. Koppikar, Agence de protection de l'environnement des États-Unis
R.J. Lewis, *Exxon Biomedical Sciences, Inc.*
K. Peltonen, Institut de santé professionnelle de Finlande
F. Ratpan, *Nova Chemicals*

À la deuxième étape de la révision à l'extérieur, la justesse de l'information, l'absence de lacunes et la solidité des conclusions sur la caractérisation des dangers et les analyses de la relation exposition/réponse ont fait l'objet d'un rapport écrit de *BIBRA International* et des personnes suivantes :

R.J. Albertini, Université du Vermont
J.A. Bond, Institut de toxicologie de l'industrie chimique
I. Brooke (Royaume-Uni), *Health and Safety Executive*
J. Bucher, *U.S. National Toxicology Program*
B. Davis, *U.S. National Toxicology Program*
E. Delzell, Université de l'Alabama à Birmingham
B.J. Divine, Texaco
A.A. Elfarra, Université du Wisconsin à Madison
E. Frome, Laboratoire national d'Oak Ridge
B.D. Goldstein, *Environmental and Occupational Health Sciences Institute*
R.F. Henderson, *Lovelace Respiratory Research Institute*
R.D. Irons, Centre des sciences de la santé de l'Université du Colorado
A. Koppikar, Agence de protection de l'environnement des États-Unis
J. Lubin, *National Cancer Institute*
J. Lynch (à la retraite), *Exxon Biomedical Sciences, Inc.*
R.L. Melnick, *U.S. National Toxicology Program*
K. Peltonen, Institut de santé professionnelle de Finlande
A.G. Renwick, Université de Southampton
J. Siemiatycki, Institut Armand-Frappier
L.T. Stayner, *U.S. National Institute for Occupational Safety and Health*
J.A. Swenberg, Université de la Caroline du Nord

R. Tice, *Integrated Laboratory Systems, Inc.*
J.B. Ward, Jr., Faculté de médecine de l'Université du Texas

Dans la troisième et dernière étape de la révision à l'externe, on a examiné s'il avait été bien tenu compte des observations reçues au cours de la deuxième étape, au cours d'une réunion finale d'un comité constitué des membres suivants, convoqués par l'organisme *Toxicology Excellence in Risk Assessment* (TERA), en novembre 1998 :

H. Clewell, *Division K.S. Crump d'ICF Kaiser*
M.L. Dourson, TERA
L. Erdreich, *Bailey Research Associates, Inc.*

Les sections du rapport d'évaluation ayant trait à la santé ont été examinées et approuvées par l'Assemblée de la gestion des risques de la Direction générale de la protection de la santé (Santé Canada).

L'ensemble du rapport d'évaluation a été révisé et approuvé par le Comité de gestion de la LCPE d'Environnement Canada et de Santé Canada.

Une ébauche du rapport d'évaluation a été mis à la disposition du public pour une période d'examen de 60 jours (du 2 octobre au 1er décembre, 1999) (Environnement Canada et Santé Canada, 1999). Après l'étude des commentaires reçus, on a révisé le rapport d'évaluation en conséquence. Un résumé des commentaires et de leurs réponses est disponible sur Internet à l'adresse :

www.ec.gc.ca/cceb1/fre/public/index_f.html

Le texte du rapport a été construit de façon à aborder en premier lieu les effets sur l'environnement [qui sont utiles à la détermination du caractère « toxique » de la substance au sens des alinéas 64*a*) et *b*)], puis les effets sur la santé humaine [utiles à la détermination du caractère « toxique » au sens de l'alinéa 64*c*)].

On peut obtenir un exemplaire du présent rapport d'évaluation, sur demande, à :

L'Informathèque
Environnement Canada
Rez-de-chaussée, Place Vincent-Massey
351, boul. St-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

ou sur Internet à l'adresse suivante :

www.ec.gc.ca/cceb1/fre/final/index_f.html

On peut obtenir la documentation complémentaire inédite qui renferme des renseignements supplémentaires en s'adressant à la :

Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux
Environnement Canada
14e étage, Place Vincent-Massey
351, boul. St-Joseph
Hull (Québec)
K1A 0H3

ou au

Centre d'hygiène du milieu
Pièce 104
Santé Canada
Pré Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

2.0 RÉSUMÉ DE L'INFORMATION ESSENTIELLE À L'ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999

2.1 Identité et propriétés physico-chimiques

Le 1,3-butadiène (dit aussi butadiène, butadiène-1,3, divinyle, érythrène, pyrrolylène, diacétylénylе) possède le numéro CAS 106-99-0 et le numéro RTECS EI9275000.

Ses propriétés physico-chimiques sont présentées au tableau 1. La gamme des valeurs signalées, discutée par Mackay *et al.* (1993), est présentée dans la documentation complémentaire sur l'environnement (Environnement Canada, 1998). À la température ambiante, c'est un gaz incolore, inflammable, d'odeur légèrement aromatique. Sa tension de vapeur est élevée, sa solubilité dans l'eau assez faible et son K_{oe} faible (Mackay *et al.*, 1993).

2.2 Caractérisation de la pénétration du butadiène dans l'environnement

2.2.1 Production et usages

Le butadiène se forme à la faveur de la combustion, tant naturelle qu'au cours de l'activité humaine, de la matière organique. En outre, on en produit industriellement pour l'utiliser dans l'industrie des polymères.

TABLEAU 1 Propriétés physico-chimiques du butadiène

Propriété	Valeur ou description	Référence
Formule brute	C_4H_6	
Formule semi-développée	CH_2=CH-CH=CH_2	
Masse moléculaire	54,09 g/mole	Mackay *et al.*, 1993
État physique	gaz incolore à 25 °C, d'une odeur légèrement aromatique	Mackay *et al.*, 1993
Point d'ébullition	-4,44 °C	Mackay *et al.*, 1993
Point de fusion	-108,9 °C	Weast, 1984
Solubilité dans l'eau (expérimentale, à 25 °C et à 101,325 kPa)	735 mg/L	McAuliffe, 1966
Tension de vapeur (calculée à 25 °C)	281 kPa	Mackay *et al.*, 1993
Spectre d'absorption	négligeable au-dessus de 230 nm	Jaber *et al.*, 1984
Constante de la loi d'Henry (calculée, à 25 °C et à 101,325 kPa)	7 460 Pa·m³/mole	Mackay and Shiu, 1981
Coefficient logarithmique de partage entre l'octanol et l'eau (log K_{ow}) [expérimental]	1,99	Leo *et al.*, 1975
Coefficient logarithmique de sorption sur le carbone organique (log K_{oc}) [calculé]	1,86–2,36	Lyman *et al.*, 1982

En 1994, la capacité de production du fabricant canadien de butadiène (à Sarnia [Ontario]) était de 120 kt et sa production effective de 103,7 kt. Le butadiène est purifié à partir des butadiènes provenant du traitement du pétrole brut par extraction et distillation. En 1994, le tonnage importé des États-Unis au Canada était de 1,7 kt. L'utilisation du composé, dans la même année, au Canada, s'élevait à 105,4 kt (98,3 kt pour répondre à la demande canadienne et 7,1 kt destinées à l'exportation) [Camford Information Services, 1995].

Au Canada, le butadiène sert principalement à la fabrication de l'élastomère polybutadiène (51,4 kt; 52,3 % de la consommation canadienne totale en 1994) [Camford Information Services, 1995]. Les autres dérivés comprennent les latex à base de styrène-butadiène (31,0 kt; 31,5 % de la consommation canadienne totale en 1994), les caoutchoucs nitriles-butadiène (10,0 kt; 10,2 % en 1994), le terpolymère acrylonitrile-butadiène-styrène (ABS) [3,4 kt; 3,5 % en 1994] et les élastomères spéciaux à base de styrène-butadiène (2,5 kt; 2,5 % de la consommation canadienne totale en 1994).

Une enquête auprès de l'industrie, effectuée en vertu de l'article 16 de la LCPE, a donné des résultats généralement semblables pour l'année 1996 (Environnement Canada, 1997c).

Le butadiène possède de longs états de service, principalement dans la fabrication des polymères. Plusieurs produits industriels et commerciaux en sont fabriqués ou peuvent en renfermer (pneus, agents d'étanchéité dans l'industrie automobile, bouteilles de plastique et emballages pour aliments, résines époxydiques, huiles de graissage, flexibles, courroies de transmission, objets en caoutchouc moulé, colles, peintures, mousses de latex pour thibaudes ou renforts de tapis, semelles de chaussures, articles ménagers ou jouets moulés, instruments médicaux et gomme à mâcher) [CEH-SRI International, 1994; OCDE, 1996].

2.2.2 *Sources et rejets*

Les estimations des émissions varient fortement selon la méthode d'estimation et la qualité des données sur lesquelles elles se fondent. Les émissions canadiennes de 1994 totalisent entre 12 917 et 41 622 t (Environnement Canada, 1998). Les principales causes d'incertitude sont reliées aux sources de combustion, notamment les incendies de forêt.

2.2.2.1 Sources naturelles

Du butadiène est libéré par la combustion de la biomasse, notamment au cours des incendies de forêt. Les émissions planétaires totales imputables à la combustion de la biomasse ont été estimées à 770 000 t/an (Ward et Hao, 1992). Les rejets dus aux incendies de forêt au Canada ont été estimés entre 3 607 et 26 966 t, ce qui constitue 49,3 % (intervalle des estimations de 28 à 65 %) de toutes les émissions annuelles de butadiène au Canada (CPPI, 1997). Les incendies de forêt sont des phénomènes sporadiques, à la fois dans le temps et dans l'espace. Tel qu'indiqué plus loin, la demi-vie du butadiène dans l'atmosphère est courte (quelques heures). Par conséquent, bien que les incendies de forêt soient une importante source locale de butadiène peu après leur occurrence, ils contribuent probablement peu aux concentrations habituellement mesurées dans les régions urbaines ou industrielles.

2.2.2.2 Sources anthropiques

Tous les moteurs à combustion interne peuvent dégager du butadiène, du fait d'une combustion incomplète. La quantité produite et libérée dépend principalement de la composition du carburant, du type de moteur, du dispositif antipollution utilisé (c'est-à-dire présence et efficacité du convertisseur catalytique), de la température de fonctionnement ainsi que de l'âge et de l'état de réparation du véhicule (Environnement Canada, 1996a). On a déterminé que les principaux précurseurs du butadiène dans le carburant étaient le cyclohexane, le 1-hexène, le 1-pentène et le cyclohexène (Schuetzle *et al.*, 1994). De même,

de très faibles concentrations de butadiène peuvent se trouver dans l'essence ainsi que dans le gaz de pétrole liquéfié (Environnement Canada, 1998).

Le butadiène peut pénétrer dans l'environnement à toutes les étapes de la fabrication, de l'entreposage, de l'utilisation, du transport ou de l'élimination des produits qui en renferment à l'état résiduel libre ou n'ayant pas réagi. Dans le cadre de l'INRP (Environnement Canada, 1996b, 1997d), on a collecté des données sur les émissions industrielles au Canada, notamment de l'industrie du plastique, des raffineries de pétrole et des produits du charbon ainsi que de l'industrie chimique. D'autres émissions que celles signalées dans l'INRP sont possibles, y compris du fait de l'utilisation d'autres combustibles (p. ex., gaz naturel, mazout et bois), le brûlage forestier dirigé, le tabagisme, l'incinération des déchets, les dégagements de gaz des polymères, les dégagements accompagnant l'emploi et l'élimination des produits renfermant du butadiène et les déversements (Ligocki *et al.*, 1994; Environnement Canada, 1996c; OCDE, 1996).

Voici les estimations des rejets de butadiène dans l'environnement canadien, en 1994, par les principales sources dans le secteur des transports et les secteurs connexes (Environnement Canada, 1996b; CPPI, 1997) : 3 376 à 7 401 t (véhicules automobiles mus à l'essence ou à moteur Diesel) [respectivement dans la proportion de 45 à 89 % contre 11 à 55 %]; 150 à 258 t (aéronefs); 84 à 1 689 t (véhicules tout-terrains); 84 t (tondeuses); 40 t (moyens de transport sur l'eau); 17 t (chemins de fer). Les données sur les rejets des véhicules routiers en 1994 ont été obtenues par modélisation (à l'aide du modèle Mobile 5C); les hypothèses décrites dans Environnement Canada (1996b) ont été utilisées. On peut s'attendre à ce que les taux de rejet de butadiène par les véhicules automobiles ont changé et continueront de le faire; la plupart des changements actuels et prévus dans les dispositifs antipollution des automobiles et la qualité de l'essence occasionneraient une réduction des rejets de butadiène et d'autres COV.

En outre, l'INRP (Environnement Canada, 1996b) révèle pour 1994 un total de 270,4 t, dégagées par l'industrie chimique, dont 270,3 t dans l'atmosphère, 0,058 t dans l'eau (rivière Saint-Clair [Ontario]) et 0,002 t dans le sol. L'industrie des produits du plastique en a libéré 17,5 t dans l'atmosphère; celle du raffinage du pétrole et des produits du charbon, 22,3 t, dont 22,2 dans l'atmosphère. En 1994 au Canada, le transport des déchets industriels (vers l'élimination finale ou le traitement avant leur élimination finale), selon les estimations, a compté pour 131,3 t de butadiène, dont 128,7 t envoyées à l'incinération, 2,1 t à l'enfouissement et 0,5 t dans les stations municipales de traitement des eaux usées (Environnement Canada, 1996b). D'après les données de l'INRP de 1995 (Environnement Canada, 1997d), la quantité estimative de butadiène libérée dans l'environnement canadien a été de 225,8 t, pour ce qui est des utilisations industrielles sur place, dont 0,058 t dans l'eau, 0,002 t dans le sol et 225,4 t dans l'atmosphère. Les rejets atmosphériques comprenaient les dégagements de sources diffuses (172,8 t), les rejets des cheminées (36,3 t), les rejets à partir de réservoirs (4,8 t), les déversements accidentels dans l'atmosphère (1,1 t) et les autres rejets atmosphériques (10,4 t).

D'après les données de l'INRP, les rejets totaux de butadiène dus à la distribution des carburants ont été estimés à 24 t en 1994 (Environnement Canada, 1996b), bien que l'essence à moteur et le carburant Diesel ne contiennent presque pas de ce composé.

Le CPPI (1997) a estimé que, en 1994, les rejets dans l'environnement canadien attribuables au brûlage forestier dirigé, au chauffage des locaux au bois, au gaz naturel et au mazout ainsi qu'au tabagisme étaient respectivement de 1 191, de 3 706, de 11 et de 1 à 9 t.

2.3 Caractérisation de l'exposition

2.3.1 Devenir dans l'environnement

2.3.1.1 Air

Comme le butadiène est principalement libéré dans l'atmosphère, son devenir dans ce milieu est de la première importance. On ne s'attend pas à ce que ce composé persiste dans l'atmosphère, puisqu'il s'oxyde rapidement en présence de plusieurs espèces oxydantes. Sa destruction par réaction en phase gazeuse avec des radicaux hydroxyles d'origine photochimique devrait être la voie photochimique. Les éventuels produits de cette réaction sont notamment le formaldéhyde, l'acroléine et le furanne. La destruction par les radicaux nitrate devrait être un processus nocturne important en zone urbaine. Cette réaction donne l'acroléine, le trans-4-nitroxy-2-buténal et le 1-nitroxy-3-butène-2-one. La réaction avec l'ozone est également rapide, mais elle est moins importante qu'avec les radicaux hydroxyle. Les produits de la réaction du butadiène avec l'ozone sont l'acroléine, le formaldéhyde, l'acétylène, l'éthylène, l'acide formique, l'anhydride formique, le monoxyde de carbone, le dioxyde de carbone, l'hydrogène, le radical hydroperoxyle, le radical hydroxyle et le 3,4-époxy-1-butène (Atkinson *et al.*, 1990; Howard *et al.*, 1991; McKone *et al.*, 1993; U.S. EPA, 1993).

La demi-vie estimative moyenne du butadiène dans l'atmosphère, due à la photo-oxydation, va de 0,24 à 10 h (Darnell *et al.*, 1976; Lyman *et al.*, 1982; Atkinson *et al.*, 1984; Howard *et al.*, 1991; Mackay *et al.*, 1993). Cependant, elle peut varier considérablement selon les conditions. L'estimation de la durée de séjour du composé dans l'atmosphère de plusieurs villes des États-Unis variait de 0,4 h, sous ciel clair, la nuit, l'été, à 2 000 h (83 j) sous ciel nuageux, la nuit, l'hiver. Dans une saison donnée, la durée de séjour diurne dans différentes villes variait du double au triple. La nuit, l'écart de variation était plus considérable. Partout, l'écart entre l'été et l'hiver était important, la durée de séjour l'hiver étant de 10 à 30 fois plus longue qu'en été (U.S. EPA, 1993). En raison de ces longues durées de séjour dans certaines conditions, plus particulièrement l'hiver sous couverture nuageuse, le produit pourrait s'accumuler d'une journée à l'autre. Néanmoins, vu ses durées de séjour diurnes généralement courtes, la durée de séjour nette du butadiène dans l'atmosphère est courte, et, en général, le transport du composé à grande distance est peu probable.

On prévoit, d'après ses propriétés physico-chimiques, que le butadiène libéré dans l'atmosphère s'y maintiendra presque totalement en phase gazeuse (Eisenreich *et al.*, 1981; Environnement Canada, 1998). Le dépôt humide et sec ne devrait pas être un important processus de disparition. Le composé, qui peut s'évaporer rapidement de l'eau de pluie, retourne à l'atmosphère assez vite, à moins de percoler dans le sol.

2.3.1.2 Eau

Les principaux processus déterminant le devenir du butadiène dans l'eau sont la volatilisation, la biodégradation et l'oxydation par l'oxygène singulet. Les demi-vies estimatives du butadiène réagissant dans l'eau varient de 4,2 à 28 j (Howard *et al.*, 1991; Mackay *et al.*, 1993).

2.3.1.3 Sédiments

Les processus les plus déterminants pour le devenir du butadiène dans les sédiments sont la biodégradation et la dégradation abiotique. Les demi-vies estimatives du butadiène par suite des réactions dans les sédiments varient de 41,7 à 125 j (Mackay *et al.*, 1993).

2.3.1.4 Sols

D'après la tension de vapeur et la solubilité du butadiène, sa volatilisation du sol et d'autres surfaces devrait être notable. Le coefficient de sorption du butadiène sur le carbone organique montre que le composé ne devrait pas s'adsorber considérablement sur les particules de sol et qu'on le considérerait comme modérément mobile

(Kenaga, 1980; Swann *et al.*, 1983). Cependant, la volatilisation rapide du composé et son potentiel de dégradation dans le sol portent peu à croire qu'il percole jusque dans les eaux souterraines. La demi-vie estimative du butadiène, selon Howard *et al.* (1991) et Mackay *et al.* (1993), varie de 7 à 41,7 j.

2.3.1.5 Biote

Il n'existe pas de facteurs mesurés de bioconcentration. Le butadiène est métabolisé par le système oxydasique à fonctions mixtes des organismes supérieurs, lequel contribue à l'absence d'accumulation prévue de la substance dans de nombreux organismes. Les facteurs estimatifs de bioconcentration du butadiène chez le poisson varieraient de 4,6 à 19 (Lyman *et al.*, 1982; OCDE, 1996). Même si les méthodes d'estimation surestiment probablement le véritable potentiel de bioconcentration d'une substance facilement métabolisée, elles montrent que le butadiène ne devrait pas connaître de bioconcentration dans les organismes aquatiques ni de bioamplification dans le réseau trophique aquatique.

On ne signale pas de mesures de la bioconcentration dans les racines végétales. Cependant, à partir d'une solution de sol, McKone *et al.* (1993) ont estimé l'assimilation du butadiène par les racines à 1,84 L/kg, rapport de la concentration du butadiène dans les racines (mg/kg de masse humide) à sa concentration dans la solution de sol (mg/L). Le coefficient de partage du butadiène entre les racines (mg/kg de masse humide) et les solides du sol (mg/kg) a été estimé comme variant de 0,32 à 15 (nombre sans dimension). Le coefficient de partage du butadiène entre la plante entière (mg/kg de masse humide) et les solides du sol (mg/kg) a été estimé comme variant de 0,1 à 2,9 (nombre sans dimension). Le coefficient de partage du butadiène à l'état stationnaire, entre les végétaux (assimilation foliaire) et l'air a été estimé à 0,63 m^3/kg. On ne signale pas de données sur la bioaccumulation chez aucun invertébré terrestre.

2.3.1.6 Distribution dans l'environnement

Pour avoir un aperçu des principales réactions auxquelles participe le butadiène, de son cheminement d'un milieu à l'autre et de son advection (mouvement hors d'une région) ainsi que de sa distribution générale dans l'environnement, on a appliqué un modèle de la fugacité. On a fait tourner un modèle en déséquilibre permanent (modèle de fugacité de niveau III) à l'aide de méthodes élaborées par Mackay (1991) et par Mackay et Paterson (1991). Les hypothèses, les paramètres de départ et les résultats sont présentés dans Environnement Canada (1998).

À partir des propriétés physico-chimiques du butadiène, le modèle de fugacité de niveau III prévoit que (Environnement Canada, 1998) :

- lorsque le butadiène est libéré dans l'air, il s'y retrouve presque entièrement, les quantités dans le sol et l'eau étant très petites;
- libéré dans l'eau, il s'y retrouve à 98,1 %, ainsi qu'en petites quantités dans l'air;
- libéré dans le sol, il s'y retrouve à 47,6 %, à 51,5 % dans l'air et à 0,9 % dans l'eau.

Les prévisions modélisées ne prétendent pas refléter les mesures effectivement prises dans l'environnement; elles visent plutôt à indiquer les caractéristiques générales du devenir de la substance dans l'environnement et sa répartition générale d'un milieu à l'autre. Ainsi, lorsque le butadiène est rejeté dans l'air ou dans l'eau, la plus grande partie devrait se retrouver dans le premier milieu récepteur. Par exemple, s'il est rejeté dans l'air, il s'y maintiendra presque totalement, il y réagira rapidement et il sera transporté au loin. Rejeté dans l'eau, il y réagira, et une partie s'évaporera dans l'air. S'il est rejeté dans le sol, la plus grande partie sera présente dans l'air ou le sol, où il réagira (Mackay *et al.*, 1993; Environnement Canada, 1998).

2.3.2 Concentrations dans l'environnement

2.3.2.1 Air ambiant

On a décelé le butadiène (*l.d.* : 0,05 µg/m³) dans 7 314 (ou 80 %) des 9 168 échantillons prélevés sur 24 h entre 1989 et 1996 dans le cadre du PNSPA, dans des stations rurales, suburbaines et urbaines (n = 47) de sept provinces (Dann, 1997). La concentration moyenne de tous les échantillons était de 0,3 µg/m³ (pour le calcul de la moyenne, on a posé, si la concentration était inférieure à la *l.d.*, qu'elle valait la moitié de cette dernière), et la concentration maximale mesurée était de 14,1 µg/m³. Les 50e et 95e percentiles de l'ensemble de données du PNSPA étaient respectivement 0,21 et 1,0 µg/m³. La concentration moyenne de butadiène dans l'air ambiant variait selon la saison, étant inférieure à la fin du printemps et au début de l'été. Cette variation saisonnière était plus prononcée dans les stations suburbaines que dans les urbaines. Au cours des années 1990, les concentrations de butadiène dans l'air ambiant au Canada ne semblent pas avoir augmenté ou diminué de façon systématique.

On a dosé le butadiène dans 1 611 échantillons d'air extérieur prélevés dans 25 stations de 14 villes ou emplacements ruraux de l'Ontario, entre 1990 et 1994 (Steer, 1996). On l'a décelé dans 37 % des échantillons (*l.d.* : 0,04 à 0,1 µg/m³), et beaucoup plus souvent dans les échantillons de centres-villes que dans les échantillons ruraux. La concentration moyenne de tous les échantillons était de 0,1 µg/m³ (pour le calcul de la moyenne, on a posé, si la concentration était inférieure à la *l.d.*, qu'elle valait la moitié de cette dernière), et la concentration maximale mesurée était de 1,7 µg/m³. Les 50e et 95e percentiles de cet ensemble de données étaient respectivement 0,05 et 0,3 µg/m³.

En général, on a décelé moins de 2 µg de butadiène/m³ dans un faible pourcentage d'échantillons d'air extérieur prélevés au cours de plusieurs petites études effectuées dans les années 1990 à Toronto (Bell *et al.*, 1991), à Windsor (Bell *et al.*, 1993) et à Hamilton (Hamilton-Wentworth, 1997), en Ontario, ainsi qu'à Edmonton et à Fort Saskatchewan, en Alberta (Conor Pacific Environmental, 1998). La concentration maximale signalée de butadiène dans l'air extérieur au Canada (28 µg/m³ dans un échantillon prélevé sur 30 min) a été mesurée en 1995, dans un rayon de 1 km d'une source ponctuelle industrielle, à Sarnia en Ontario (MOEE, 1995). On a décelé le butadiène dans 78 % des échantillons prélevés à diverses distances sous le vent de la source ponctuelle, mais dans 38 % seulement des échantillons prélevés au vent (*l.d.* : 0,11 µg/m³, dans les échantillons prélevés sur 30 min). Les concentrations ont diminué en raison de la distance de la source. À 1 à 3 km sous le vent de la source, les 50e et 95e percentiles de cet ensemble de données étaient 0,62 et 6,4 µg/m³, respectivement, tandis que les 50e et 95e percentiles pour les échantillons prélevés à des distances d'au moins 1 km (distance maximale non précisée) étaient respectivement 0,48 et 2,6 µg/m³.

On a aussi décelé le butadiène dans des locaux fermés : entre 4 et 49 µg/m³, durant l'hiver 1994-1995, dans des stationnements souterrains du Canada (Environnement Canada, 1994), en raison de sa présence dans les gaz d'échappement. De même, on l'a souvent décelé dans les échantillons de 10 stationnements de la Californie, à la concentration maximale de 28 µg/m³ (Wilson *et al.*, 1991). On l'a aussi décelé dans les tunnels routiers urbains, aux heures de pointe, en Australie (conc. moyenne de 28 µg/m³; Duffy et Nelson, 1996) et en Suède (conc. moyennes de 17 et de 25 µg/m³, dans deux tunnels; Barrefors, 1996). On l'a décelé à 0,2 à 28 µg/m³ dans 96 des 97 échantillons d'air prélevés sur 5 minutes en Californie, dans l'îlot de ravitaillement de stations libre-service déterminées au hasard (Wilson *et al.*, 1991).

2.3.2.2 Air intérieur

Très variables, les concentrations de butadiène dans l'air intérieur des locaux dépendent en grande partie des activités individuelles et des

circonstances, notamment de la consommation (p. ex., cigarettes), de l'infiltration de gaz d'échappement des voies de circulation proches et, peut-être, des garages attenants ainsi que, paraît-il, de la cuisson aux graisses et aux huiles. Si les données ne permettent pas de déterminer la contribution relative de chacune de ces sources potentielles, au Canada les concentrations maximales ont généralement été décelées dans les lieux contaminés par la fumée de tabac ambiante.

On a décelé le butadiène dans 45 % des échantillons d'air intérieur prélevés au cours de l'étude de la qualité de l'air à Windsor (Bell *et al.*, 1993), mais dans seulement 7,5 % des échantillons d'air extérieur prélevés et analysés à l'aide des mêmes méthodes (*l.d.* : 0,08 à 0,14 µg/m³). On a dosé à l'extérieur un maximum de 1,2 µg/m³. Les concentrations moyennes dans l'air de locaux non exposés à la fumée de tabac variaient de 0,3 à 1,6 µg/m³, tandis que dans les locaux exposés elles variaient de 1,3 à 18,9 µg/m³. Dans une salle de bingo, on a dosé un maximum de 36,9 µg/m³. La fréquence de détection du butadiène était de 75 à 100 % dans les locaux non résidentiels où se trouvait de la fumée de tabac ambiante.

En 1993, on a dosé le butadiène dans 57 domiciles de Hamilton (Ontario) choisis au hasard (Hamilton-Wentworth, 1997). Dans 34 paires d'échantillons d'air intérieur et extérieur, respectivement, prélevées simultanément sur 24 h, on a décelé le butadiène dans 38 % des premiers, mais dans seulement 9 % des seconds. Les *l.d.* variaient de 0,08 à 0,14 µg/m³. Pour le calcul des concentrations médianes et moyennes, on a posé, dans les cas où le butadiène n'était pas décelable, que sa concentration équivalait à la moitié de la *l.d.*. La concentration moyenne était 9 fois plus élevée à l'intérieur qu'à l'extérieur (c'est-à-dire 0,27 µg/m³ contre 0,03 µg/m³). Les concentrations maximales à l'intérieur et à l'extérieur étaient respectivement de 1,5 et de 0,13 µg/m³. On a décelé le butadiène dans 16 % des échantillons de foyers « non fumeurs » (maximum 1,0 µg/m³) et dans 50 % des échantillons de foyers « fumeurs » (maximum 1,2 µg/m³).

En 1996 et en 1997, on a dosé le butadiène au cours d'une étude sur l'exposition à plusieurs milieux, menée dans plusieurs villes du Canada. Au cours de l'étude pilote, on a décelé le butadiène dans 25 % des échantillons d'air intérieur prélevés sur 24 h, mais dans aucun des 44 échantillons d'air extérieur prélevés simultanément (*l.d.* : 0,6 µg/m³) [Cao, 1997]. Dans la deuxième phase de l'étude, on a décelé le butadiène dans 22 % des échantillons d'air intérieur prélevés sur 24 h et dans seulement 9 % des 50 échantillons d'air extérieur prélevés simultanément (*l.d.* : 0,9 µg/m³) [Conor Pacific Environmental, 1998]. La concentration maximale dans l'air intérieur des 94 domiciles était de 19,2 µg/m³, tandis que la concentration maximale dans l'air extérieur était de 2,1 µg/m³. On a décelé le butadiène dans 10 % des échantillons d'air intérieur des foyers où on ne fumait pas la cigarette (n = 57) [conc. moyenne < 1 µg/m³; données tronquées] et dans 43 % des échantillons d'air intérieur des domiciles où on fumait la cigarette (n = 37) au cours de leur prélèvement (conc. moyenne 2,5 µg/m³; données tronquées).

2.3.2.3 Eaux de surface

Dans les publications, on n'a retrouvé aucune donnée sur les concentrations de butadiène dans l'eau des lacs, des cours d'eau, des estuaires ou des eaux marines du Canada. On surveille la concentration de butadiène dans les effluents de l'usine de butadiène de Sarnia (Ontario) rejetés dans la rivière Saint-Clair. En 1996, on ne l'a décelé que deux fois, à 2 et à 5 µg/L, dans 2 103 échantillons composites de l'effluent aqueux, prélevés à toutes les quatre heures (*l.d.* : 1 µg/L). Dans les échantillons journaliers des effluents des quatre exutoires (*l.d.* : 1 µg/L dans 736 échantillons et 50 µg/L dans 789), on ne l'a décelé que dans trois échantillons, à 21, 80 et 130 µg/L (Bayer Inc., 1997).

Employant les méthodes de Mackay (1991), on a calculé les coefficients de partage d'un système fermé en équilibre stable, à 25 °C (Environnement Canada, 1998). Dans ces conditions, on a prévu que, à la concentration maximale mesurée dans l'air extérieur au Canada

(28 µg/m³), la concentration de butadiène dans l'eau serait de $9,3 \times 10^{-1}$ µg/L.

2.3.2.4 Eaux souterraines

On a décelé le butadiène, sans le doser, dans un panache d'eau souterraine situé près d'une décharge, au Québec, où on avait jeté des résidus pétroliers de raffinerie et divers produits chimiques organiques (Pakdel *et al.*, 1992).

2.3.2.5 Eau potable

On ne possède aucune donnée concernant la présence du butadiène dans l'eau potable au Canada ou ailleurs. Dans une enquête sur la possibilité de contamination de l'eau potable par les tuyaux de polybutylène des réseaux de distribution, Cooper (1989) n'a pas décelé la substance (pas d'autres renseignements n'ont été présentés dans le compte rendu de deuxième main [CARB, 1992] sur cette étude).

2.3.2.6 Sols et sédiments

On n'a retrouvé aucune donnée concernant les concentrations de butadiène dans les sols ou les sédiments. Employant les méthodes de Mackay (1991), on a calculé les coefficients de partage d'un système fermé en équilibre stable, à 25 °C (Environnement Canada, 1998). Dans ces conditions, on a prévu que, à la concentration maximale mesurée dans l'air extérieur au Canada (28 µg/m³), les concentrations de butadiène dans la masse des sols et des sédiments seraient de $7,5 \times 10^{-6}$ et de $1,5 \times 10^{-5}$ µg/g (poids sec), respectivement.

2.3.2.7 Aliments

On ne possède aucune donnée sur la présence ou les concentrations de butadiène dans les aliments au Canada. Aux États-Unis, McNeal et Breder (1987) ont examiné la migration du butadiène à partir des récipients de caoutchouc-plastique modifié. Ils ont décelé le butadiène dans certains récipients, mais non, en général, dans les aliments (*l.d.* : 1 à 5 ng/g). De même, au Royaume-Uni, on n'a pas décelé de butadiène (*l.d.* : 0,2 ng/g) dans cinq marques de margarine molle, bien que sa présence ait été démontrée (à moins de 5 à 310 ng/g) dans les récipients de plastique (Startin et Gilbert, 1984). On l'a décelé dans les émanations des huiles de cuisson chauffées, y compris de colza chinois, d'arachide, de soja et de canola, à des concentrations de 23 à 504 µg/m³ (Pellizzari *et al.*, 1995; Shields *et al.*, 1995).

2.3.2.8 Produits de consommation

On n'a pas retrouvé de données sur les émissions de butadiène à partir d'éventuelles sources à l'intérieur des locaux, par exemple le caoutchouc styrène-butadiène.

On a décelé le butadiène dans la fumée principale et secondaire de cigarette, au Canada et aux États-Unis. La concentration moyenne de butadiène de 18 marques de cigarettes canadiennes variait de 14,3 à 59,5 µg par cigarette (moyenne globale : 30,0 µg), dans la fumée principale, et de 281 à 656 µg par cigarette (moyenne globale : 375 µg) dans la fumée secondaire, selon des données « préliminaires » (Labstat, Inc., 1995). Le Department of Health and Human Services des États-Unis (U.S. DHHS [1989]) signale que la phase vapeur de la fumée principale des cigarettes sans filtre renfermait de 25 à 40 µg de butadiène par cigarette. Brunnemann *et al.* (1989) ont mesuré de 16 à 75 µg de butadiène par cigarette dans la fumée principale de sept marques et de 205 à 361 µg par cigarette dans la fumée secondaire de six types de cigarettes. Comme il en a été question à la section 2.3.2.2, la présence de fumée de tabac ambiante contribue à relever les concentrations de butadiène dans l'air intérieur.

2.4 Caractérisation des effets

2.4.1 Écotoxicologie

En raison de la forte tension de vapeur du butadiène, de sa nature inflammable ou explosive et de sa dégradation assez rapide sous l'effet de facteurs abiotiques et biotiques, on possède peu de données expérimentales sur sa toxicité, plus particulièrement pour les organismes aquatiques. On a plutôt obtenu de nombreuses données à

TABLEAU 2 Écotoxicité aiguë et chronique du butadiène[1]

Organisme d'essai	Paramètre	Toxicité	Référence[2]
Algues dulçaquicoles — toxicité aiguë et chronique			
Algues	CE_{50} après 72 h	32,6 mg/L	Bol *et al.*, 1993*
Algues vertes	CE_{50} après 96 h	27,4 mg/L	Galassi et Vighi, 1981*
Invertébrés dulçaquicoles — toxicité aiguë			
Daphnia sp.	CE_{50} après 48 h	44,9 mg/L	Bol *et al.*, 1993*
Daphnia sp.	CE_{50} après 48 h	43,8 mg/L	Hermens *et al.*, 1984*
Daphnia sp.	CE_{50} après 48 h	24,8 mg/L	IUCLID, 1996
Invertébrés dulçaquicoles — toxicité chronique			
Daphnia sp.	CSEO pour la reproduction et la croissance après 21 j	9,2 mg/L	Bol *et al.*, 1993*
Daphnia sp.	CE_{50} à l'égard de la production après 16 j	2,2 mg/L	Hermens *et al.*, 1984*
Poissons dulçaquicoles — toxicité aiguë			
Tête-de-boule (*Pimephales promelas*)	CL_{50} après 96 h	42,8 mg/L	Bol *et al.*, 1993*
Tête-de-boule (*Pimephales promelas*)	CL_{50} après 96 h	49,8 mg/L	IUCLID, 1996
Tête-de-boule (*Pimephales promelas*)	CL_{50} après 96 h	40,9 mg/L	Veith *et al.*, 1983*
Crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*)	CL_{50} après 96 h	37,8 mg/L	IUCLID, 1996
Barbue de rivière (*Ictalurus punctatus*)	CL_{50} après 96 h	21,4 mg/L	IUCLID, 1996
Truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*)	CL_{50} après 96 h	22,4 mg/L	IUCLID, 1996
Poissons dulçaquicoles — toxicité chronique			
Tête-de-boule (*Pimephales promelas*) et danio zébré (*Danio rerio*)	CSEO après 21 j	4,5 mg/L	Bol *et al.*, 1993*
Poisson	survie, croissance après 30 j	5,3 mg/L	U.S. EPA, 1991*
Tête-de-boule (*Pimephales promelas*)	CMAT après 32 j	7,3 mg/L	IUCLID, 1996
Poissons de mer — toxicité aiguë			
Iacépède (*Cyprinodon variegatus*)	CL_{50} après 96 h	9,3 mg/L	Zaroogian *et al.*, 1985*
Végétaux terrestres — toxicité aiguë et chronique			
Coleus, sorgho, soja	CSEO après 7 j[3]	2 210 mg/m^3	Heck et Pires, 1962
Coton, dolique mongette, tomate	CMEO après 7 j[3]	2 210 mg/m^3	Heck et Pires, 1962
Coton, coleus, tomate	CSEO après 21 j[3]	22,1 mg/m^3	Heck et Pires, 1962
Coton, tomate	CMEO après 21 j[3]	221 mg/m^3	Heck et Pires, 1962
Invertébrés du sol — toxicité chronique			
Ver de terre (*Eisenia fetida*)	CL_{50} après 14 j	335 mg/kg (sol sec)	McCarty, 1997

[1] Toutes les données sauf sur les végétaux terrestres, sont des estimations à l'aide du modèle du rapport quantitatif entre la structure et l'activité, posant que le log K_{oe} vaut 1,99.

[2] En regard des références marquées de l'astérisque, les valeurs ont été calculées à l'aide des équations ou des méthodes exposées dans ces références (c'est-à-dire que les valeurs mêmes ne figurent pas dans les références).

[3] Observations expérimentales.

l'aide de la modélisation fondée sur le rapport quantitatif entre la structure et l'activité. La fiabilité des données dépend du modèle utilisé; les données signalées ci-dessous ont été obtenues à l'aide de modèles appliqués à des narcotiques non polaires ou à des composés organiques volatils. Les données expérimentales sur les substances chimiquement ou toxicologiquement apparentées au butadiène peuvent servir à vérifier la fiabilité des données modélisées.

Dans les publications, on ne retrouve aucune donnée expérimentale sur les effets du butadiène sur les plantes ou les invertébrés aquatiques. Les valeurs prévues de la toxicité aiguë et chronique pour ces organismes sont présentées dans le tableau 2. L'information sur la toxicité pour l'algue *Selenastrum capricornutum* concerne une molécule semblable, le 1,3-pentadiène, dont la CE_{50} après 96 h est de 174,6 mg/L à l'égard de la vitesse de croissance et de 245,8 mg/L à l'égard de l'inhibition de la croissance (OCDE, 1996). La CE_{50} mesurée au bout de 48 heures pour l'invertébré *Daphnia* exposé au 1,3-pentadiène était de 221,5 mg/L (OCDE, 1996).

Aucun essai toxicologique valide n'a été effectué, en milieu aquatique, sur des poissons exposés au butadiène. On cite souvent, pour ce composé, la limite médiane de tolérance au bout de 24 heures (CL_{50}) de 71,5 mg/L chez le spare losange (*Lagodon rhomboides*), mais la substance chimique effectivement testée était le cyano-1,3-butadiène (Daugherty et Garrett, 1951), de sorte que ce résultat n'est pas utile à la présente évaluation. Dans le tableau 2, on présente les valeurs prédites de la toxicité aiguë et chronique pour les poissons dulçaquicoles. On connaît la toxicité des molécules à la structure semblable (1,3-pentadiène et isoprène [3-méthyl-1,3-butadiène]) [OCDE, 1996]. Dans le cas du 1,3-pentadiène, la CL_{50} après 96 h pour le tête-de-boule (*Pimephales promelas*) était de 139,9 mg/L. Dans le cas de l'isoprène, les CL_{50} après 96 h variaient de 42,5, pour le crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*) à 240 mg/L, pour le guppy doré (*Poecilia reticulata*) [OCDE, 1996].

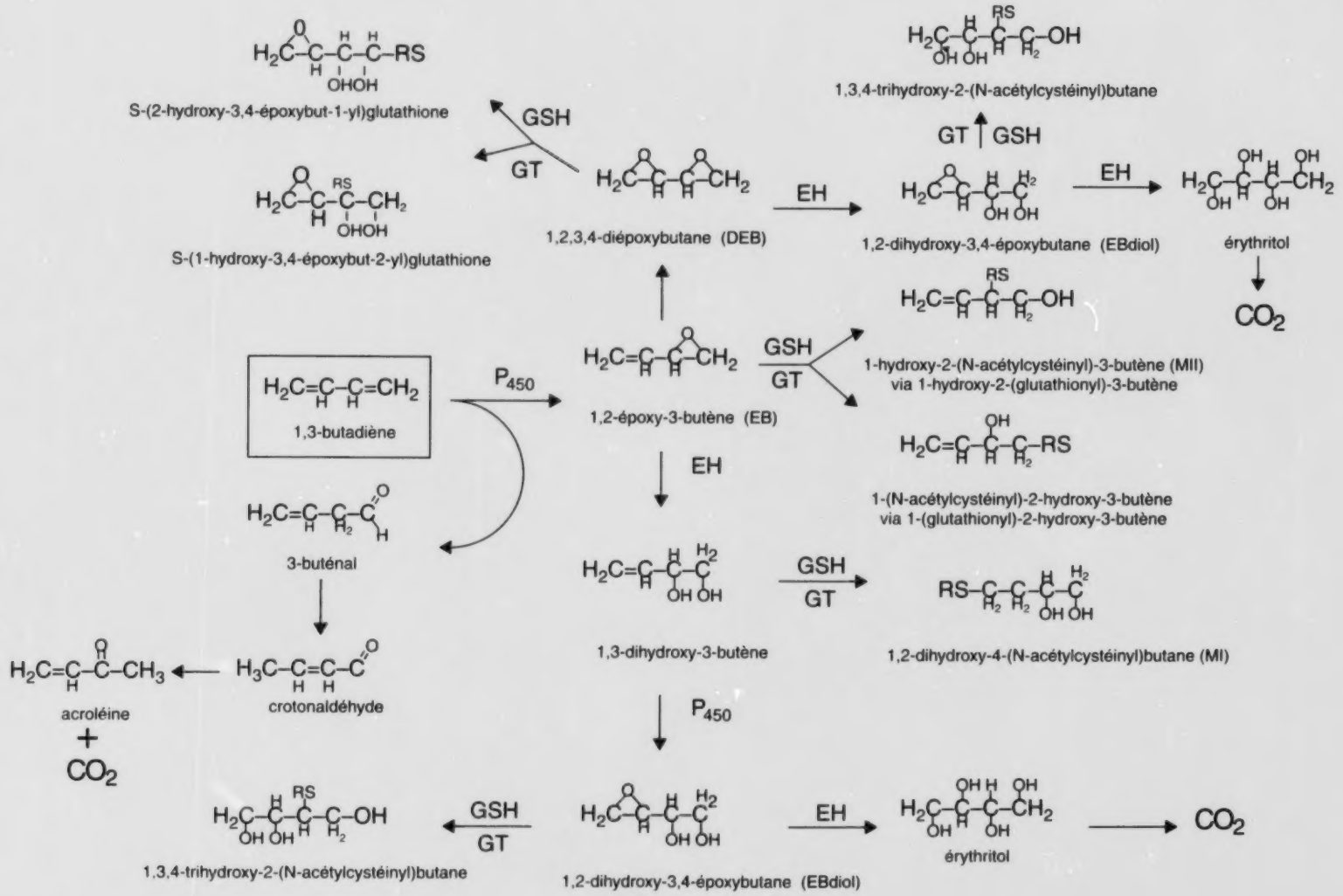
Heck et Pires (1962) ont déterminé expérimentalement la toxicité du butadiène pour plusieurs végétaux terrestres, notamment ses effets sur la croissance et le développement du cotonnier, du dolique mongette, de la tomate, du coleus, du sorgho et du soja. Après exposition au butadiène, à raison de 2 210 mg/m^3 pendant sept jours, on n'a signalé aucune lésion chez le coleus, le sorgho et le soja et uniquement de légères lésions chez le cotonnier, le dolique mongette et la tomate. Une exposition de 21 jours n'a entraîné aucune lésion chez le coleus, le cotonnier et la tomate exposés à 22,1 mg/m^3 ni lésion notable (< 5 %) chez le cotonnier et la tomate exposés à 221 mg/m^3. Les auteurs ont résumé les résultats comme suit : 0 % de lésion à 22,1 mg/m^3; lésions légères (< 5 %) à 221 et à 2 210 mg/m^3. La nature des lésions n'a pas été précisée. Le butadiène utilisé était pur à plus de 99 %, les impuretés comprenant le *t*-butylcatéchol, le *n*-butane, des butènes et l'acétylène.

Même si on ne possède pas d'information sur la toxicité expérimentale du composé pour les invertébrés du sol, on s'est servi de modèles pour estimer la CL_{50} après 14 jours de 335 mg/kg (sec) pour les lombrics (tableau 2) [McCarty, 1997]. On n'a trouvé aucun renseignement sur les effets du butadiène sur les oiseaux ou les mammifères sauvages, par quelque voie que ce soit. Les données relatives aux mammifères de laboratoire et aux autres organismes convenant à l'évaluation des effets sur la santé humaine sont présentées à la section 2.4.3.

2.4.2 Toxicocinétique et métabolisme

La base de données sur la toxicocinétique et le métabolisme du butadiène chez les mammifères est relativement vaste. Le métabolisme proposé est exposé dans la figure 1, d'après les voies de réaction décrites par Henderson *et al.* (1993, 1996) et Himmelstein *et al.* (1997). Les données disponibles sur les voies de réaction les plus étudiées montrent que le métabolisme de la molécule est qualitativement semblable chez les diverses espèces étudiées, en dépit d'écarts dans la quantité assimilée de butadiène, l'intensité du métabolisme et la proportion des métabolites

Figure 1 Métabolisme proposé du butadiène chez les mammifères



produits. Ces différences semblent concorder avec la variation observée de sensibilité aux effets toxiques du butadiène chez les quelques souches de rongeurs ayant servi aux expériences jusqu'à ce jour, les souris semblant métaboliser une plus forte proportion du butadiène en métabolites époxydiques actifs que les rats. Si moins de ces métabolites sont aussi formés dans les échantillons de tissus humains *in vitro* que chez les souris, les données disponibles sont néanmoins insuffisantes pour caractériser la variabilité interindividuelle chez l'espèce humaine. Bien que l'on connaisse les polymorphismes génétiques d'un certain nombre d'enzymes intervenant dans le métabolisme du butadiène, l'information sur le génotype manque à la plupart des enquêtes menées chez les humains.

D'après les voies métaboliques décrites dans la figure 1, le butadiène est d'abord oxydé par les enzymes cytochromes P-450 (principalement P-450 2E1, bien que d'autres isoformes puissent également y participer, la contribution relative de ces dernières varie selon le tissu et l'espèce) en 1,2-époxy-3-butène ou EB (un monoépoxyde), qui est ensuite oxydé par les enzymes P-450 en 1,2,3,4-diépoxybutane, ou DEB (un diépoxyde), ou hydrolysé, par l'époxyde-hydrolase (EH), en butènediol (1,2-dihydroxy-3-butène). Le monoépoxyde, le diépoxyde et le butènediol doivent tous se conjuguer avec le glutathion (GSH) pour former des acides mercapturiques (dans ce dernier cas, probablement par oxydation donnant un accepteur de Michael réactif), finissant par être éliminés dans l'urine. L'hydrolyse du diépoxyde par l'époxyde-hydrolase ou l'oxydation du butènediol par le cytochrome P-450 entraînent la formation du monoépoxyde-diol (EBdiol). Un peu de butadiène peut être transformé en 3-buténal, lequel est ensuite transformé en crotonaldéhyde (de 2 à 5 % de la quantité oxydée en monoépoxyde dans les microsomes hépatiques humains [Duescher et Elfarra, 1994] ou les microsomes rénaux, pulmonaires ou hépatiques des souris $B6C3F_1$ [Sharer *et al.*, 1992]). Cependant, cette voie n'a pas été beaucoup étudiée, et le crotonaldéhyde n'a pas été décelé dans une étude sensible (au moyen de la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire) des métabolites urinaires de rats et de souris exposés au ^{13}C-butadiène (Nauhaus *et al.*, 1996).

Le métabolisme du butadiène et la transformation ultérieure de l'EB en DEB peuvent aussi survenir, mais à un degré moindre, dans la moelle osseuse (Maniglier-Poulet *et al.*, 1995) par d'autres moyens que l'oxydation par le cytochrome P-450 (probablement par la myéloperoxydase; Elfarra *et al.*, 1996), d'après des observations *in vitro* et la détection des époxydes dans la moelle osseuse de rongeurs (Thornton-Manning *et al.*, 1995a, 1995b), bien que cette voie éventuelle n'ait pas fait l'objet de vastes enquêtes. L'EB peut aussi réagir avec la myéloperoxydase et son chlorure pour former une chlorhydrine (1-chloro-2-hydroxy-3-butène) [Duescher et Elfarra, 1992]. Des métabolites issus d'autres voies ont été identifiés dans l'urine de souris exposées au butadiène (y compris les métabolites que l'on sait issus du métabolisme de l'acroléine ou de l'acide acrylique) [Nauhaus *et al.*, 1996], mais la recherche s'est arrêtée là.

Les études *in vitro* et *in vivo* montrent, force preuves à l'appui, que les souris $B6C3F_1$ oxydent le butadiène en monoépoxyde, par le cytochrome P-450 (principalement le 2E1, bien que le 2A6 et d'autres isoformes puissent également y contribuer) hépatique, dans une plus grande mesure que les rats Sprague-Dawley et les humains. Les concentrations d'EB dans le sang et les autres tissus des souris étaient de 2 à 8 fois plus élevées que chez les rats exposés à des concentrations semblables de butadiène (Bond *et al.*, 1986; Himmelstein *et al.*, 1994, 1995; Bechtold *et al.*, 1995; Thornton-Manning *et al.*, 1997).

Les données disponibles portent aussi à croire à des différences semblables entre les espèces, pour ce qui concerne la quantité de diépoxyde formé à la faveur de l'oxydation du monoépoxyde. Les concentrations de DEB étaient de 40 à 160 fois plus élevées dans le sang et les autres tissus des souris $B6C3F_1$ que chez les rats

Sprague-Dawley exposés à la même concentration de butadiène (Thornton-Manning *et al.*, 1995a, 1995b). Même si les concentrations d'EB à différents emplacements étaient semblables chez les rats mâles et femelles, celles de DEB étaient au moins cinq fois plus élevées chez les femelles que chez les mâles, ce qui correspond à l'incidence plus grande des tumeurs chez les femelles. Bien que les glandes mammaires soient le tissu cible chez les rats, l'exposition prolongée au butadiène à 8 000 ppm (17 696 mg/m^3) pendant 10 jours n'y a pas entraîné d'accumulation de DEB (Thornton-Manning *et al.*, 1998), ce qui porte à croire que le DEB peut ne pas jouer un rôle important dans l'apparition de tumeurs des glandes mammaires chez les rats. Les données disponibles d'expériences *in vitro* sur des échantillons de foie et de poumon humains portent à croire que l'espèce humaine forme aussi moins de métabolites actifs du butadiène que ne le font les souris (bien que des résultats quelque peu variables aient été signalés concernant l'amplitude des écarts entre les espèces) [Csanády *et al.*, 1992; Duescher et Elfarra, 1994; Krause et Elfarra, 1997].

Bien que les métabolites époxydiques du butadiène se forment en plus grandes quantités chez les souris que chez les rats ou les humains, leur conjugaison avec le glutathion les élimine aussi plus rapidement chez les souris (Kreuzer *et al.*, 1991; Sharer *et al.*, 1992; Boogaard *et al.*, 1996a, 1996b). Réciproquement, l'hydrolyse de l'EB et du DEB est plus intense chez les humains que chez les rats chez qui, elle est plus intense que chez les souris (Csanády *et al.*, 1992; Krause *et al.*, 1997). Chez les humains et les singes, l'hydrolyse de l'EB semble, d'après l'analyse des métabolites urinaires, prédominer sur la conjugaison avec le glutathion (Sabourin *et al.*, 1992; Bechtold *et al.*, 1994). Bien que l'hydrolyse des métabolites époxydiques soit généralement considérée comme un mécanisme de détoxication, elle peut aussi mener à la formation de l'époxyde-diol, « l'EBdiol ». Cependant, on n'a relevé aucune donnée sur les différences entre les espèces concernant la formation de l'EBdiol résultant du métabolisme des deux métabolites époxydiques.

On a observé la formation d'adduits stables du monoépoxyde et du monoépoxyde-diol qui sont des métabolites du butadiène avec la valine *N*-terminale de l'hémoglobine chez des animaux expérimentaux et chez des sujets humains exposés au butadiène (Albrecht *et al.*, 1993; Osterman-Golkar *et al.*, 1993, 1996; Neumann *et al.*, 1995; Sorsa *et al.*, 1996b; Tretyakova *et al.*, 1996; Pérez *et al.*, 1997; Swenberg, 1998). Conformément à la formation plus intense de métabolites époxydiques, on a dosé de plus fortes concentrations d'adduits hémoglobine-EB chez les souris que chez les rats exposés à la même concentration de butadiène. Cependant, les concentrations des adduits hémoglobine-EB chez les travailleurs exposés au butadiène, bien qu'elles aient été considérablement plus élevées que chez les travailleurs non exposés, étaient beaucoup moins élevées que ce à quoi on se serait attendu, à la lumière d'études effectuées avec des souris et des rats (Osterman-Golkar *et al.*, 1993). D'après les observations faites sur des rats et des humains exposés au butadiène, les concentrations d'adduits hémoglobine-EBdiol étaient considérablement plus élevées que les concentrations d'adduits hémoglobine-EB (mais on fait observer que le même adduit peut provenir d'une combinaison avec le DEB). Les métabolites du butadiène peuvent aussi former des adduits avec l'ADN (voir les sections 2.4.3.4 et 2.4.4.4).

Aux différences interspécifiques quantitatives de métabolisme du butadiène, il faut ajouter les éléments de preuve d'une importante variation dans la population humaine. De fait, bien que les données disponibles ne permettent pas d'évaluer les différences interindividuelles du métabolisme observées *in vitro*, chez les microsomes d'un petit nombre de sujets (Boogaard et Bond, 1996; Krause *et al.*, 1997), la variabilité interindividuelle de la formation d'adduits de l'hémoglobine avec les métabolites du butadiène chez les populations humaines a été considérable (Neumann *et al.*, 1995; Osterman-Golkar *et al.*, 1996). Cette variabilité n'est pas surprenante, vu la complexité des voies métaboliques participant à la transformation

biologique du butadiène : les trois principaux processus enzymatiques déterminant l'étendue de l'exposition aux métabolites époxydiques que l'on croit toxiques, c'est-à-dire la formation d'époxydes par le cytochrome P-450-2E1 et leur élimination par l'époxyde-hydrolase et la conjugaison avec le glutathion. Par exemple, la capacité d'induction du cytochrome P-450-2E1 par des composés de faible poids moléculaire comme l'éthanol est susceptible de contribuer à la variabilité interindividuelle de la sensibilité. En outre, le polymorphisme génétique des glutathions-S-transférases et de l'époxyde-hydrolase pourrait contribuer à l'énorme variation de la sensibilité. Même si on n'a pas bien étudié l'influence du génotype sur l'époxyde-hydrolase (bien que les données montrent que, chez l'espèce humaine, l'hydrolyse de l'EB prédomine sur l'oxydation et la conjugaison avec le glutathion), la sensibilité interindividuelle aux effets génétiques des métabolites époxydiques a été clairement corrélée, au moyen d'études *in vitro*, au génotype des glutathions-S-transférases (voir la section 2.4.4.4).

2.4.3 Mammifères expérimentaux et in vitro

2.4.3.1 Toxicité aiguë

En dépit du peu de données disponibles, le butadiène semble posséder une toxicité aiguë faible chez les animaux expérimentaux, les CL_{50} signalées pour les rats et les souris étant de plus de 100 000 ppm (> 221 000 mg/m^3). Les CL_{50} minimales du butadiène sont signalées chez les souris : 117 000 ppm (256 000 mg/m^3) [durée de l'essai non précisée] (Batinka, 1966) et 121 000 ppm (268 000 mg/m^3) [2 heures] (Shugaev, 1969). L'exposition au butadiène pendant 7 heures a fait disparaître, en proportion de la concentration, le sulfhydryle non protéinique des cellules du foie, des poumons et du cœur chez les souris, la CMEO ayant été de 100 ppm (221 mg/m^3) [Deutschmann et Laib, 1989].

2.4.3.2 Toxicité à court terme et toxicité subchronique

La plupart des études de la toxicité à court terme et de la toxicité subchronique ont été conçues comme visant à déterminer l'intervalle des essais biologiques à long terme ou les mécanismes potentiels d'action du cancer provoqué par le butadiène. Elles ne conviennent donc pas à la détermination des concentrations exerçant un effet critique. On a observé les effets sur la masse corporelle de souris B6C3F$_1$ exposées à 625 ppm (1 383 mg/m^3) de butadiène ou plus pendant deux semaines; on n'a observé aucune modification histopathologique à aucune concentration jusqu'à 8 000 ppm inclusivement (17 696 mg/m^3) [NTP, 1984].

Chez deux souches de souris (B6C3F$_1$ et NIH Swiss) exposées à 1 000 ou 1 250 ppm (2 212 ou 2 765 mg/m^3) de butadiène pendant jusqu'à 31 semaines (Irons *et al.*, 1986a, 1986b; Leiderman *et al.*, 1986; Bevan *et al.*, 1996), on a observé des effets hématologiques concordant avec l'anémie mégaloblastique et des effets sur la moelle osseuse, y compris des altérations dans le développement des cellules-souches. On a aussi observé chez les souris B6C3F$_1$ exposées de façon subchronique à des concentrations semblables ou plus fortes de butadiène (NTP, 1984; Bevan *et al.*, 1996) d'autres effets, notamment une baisse du taux de survie et du gain pondéral (les mâles étant plus sensibles que les femelles), la modification du poids des organes et l'atrophie des ovaires et des testicules. En outre, on a observé une incidence accrue de diverses tumeurs chez les souris B6C3F$_1$ exposées à 625 ppm (1 383 mg/m^3) de butadiène pendant à peine 13 semaines (NTP, 1993) [voir la section 2.4.3.3]. Même si on a signalé, dans des études antérieures sur des rats exposés à de faibles concentrations (3 ou 10 mg/m^3) [Batinka, 1966; Ripp, 1967; Nikiforova *et al.*, 1969], des modifications histopathologiques et des effets hématologiques, ces résultats n'ont pas été confirmés dans des études plus récentes sur

des rats exposés jusqu'à 13 semaines à des concentrations supérieures (17 600 mg/m³) [Crouch *et al.*, 1979; Bevan *et al.*, 1996]. Vu les limites dont font état les études sur les rats, il n'est pas possible de tirer de conclusions concernant les différences entre les espèces en réponse à une exposition subchronique au butadiène.

2.4.3.3 Toxicité chronique et cancérogénicité

Le potentiel cancérogène du butadiène inhalé a été étudié chez deux souches de souris et une de rats. Dans toutes les expériences à long terme que l'on a retrouvées, le butadiène a été un cancérogène agissant en plusieurs endroits, provoquant des tumeurs ordinaires et rares chez les souris et les rats, bien que des différences marquées de sensibilité semblent exister entre les espèces et les souches. Dans un essai biologique ancien, dans le cadre du NTP (1984), au cours duquel on a exposé des souris B6C3F$_1$ mâles et femelles à 0, 625 ou 1 250 ppm (0, 1 383 ou 2 765 mg/m³) de butadiène pendant jusqu'à 61 semaines, on a observé des augmentations, proportionnelles à l'exposition, de l'incidence des lymphomes malins, des hémangiosarcomes cardiaques (tumeur extrêmement rare chez les souris B6C3F$_1$) et des tumeurs du poumon chez les deux sexes. L'incidence des papillomes ou des carcinomes du préestomac, des adénomes ou des carcinomes hépatocytaires, des tumeurs de la granulosa, des carcinomes des cellules acineuses des glandes mammaires, des gliomes cervicaux et des carcinomes de la glande de Zymbal (ces deux derniers types de tumeurs n'ayant été observés que rarement chez cette souche de souris au cours du NTP) a augmenté chez l'un des sexes ou chez les deux.

En raison du faible taux de survie des souris au cours de l'essai biologique ancien et afin de mieux caractériser la relation entre l'exposition et la réponse, on a, au cours du NTP (1993) exposé par la suite des souris B6C3F$_1$ à de plus faibles concentrations (0, 6,25, 20, 62,5, 200 ou 625 ppm [0, 13,8, 44,2, 138, 442 ou 1 383 mg/m³]) de butadiène pendant jusqu'à deux ans. La survie, de nouveau, a diminué dans la plupart des groupes (≥ 20 ppm); à la concentration maximale, la mortalité était principalement due à des lymphomes des lymphatiques, qui ont semblé se développer à partir de la thyroïde dès la 23^e semaine. Les effets non néoplasiques observés chez les souris exposées comprenaient divers effets hématologiques, l'altération du poids des organes, l'atrophie et l'hyperplasie de la moelle osseuse, l'atrophie de la thyroïde, l'atrophie et l'angiectasie des ovaires, l'atrophie de l'utérus, la minéralisation de l'endothélium cardiaque, la nécrose du foie et l'atrophie de l'épithélium olfactif. L'incidence des tumeurs en divers sièges (les données sur l'incidence sont présentées au tableau 3), notamment des lymphomes malins (plus particulièrement des lymphomes lymphocytaires), des sarcomes histiocytaires, des hémangiosarcomes cardiaques, des carcinomes et des adénomes de la glande de Harder, des adénomes et des carcinomes hépatocytaires, des adénomes et des carcinomes des alvéoles et des bronchioles, des adéno-acanthomes, des carcinomes et des tumeurs mixtes malignes des glandes mammaires, des tumeurs de la granulosa et des papillomes ainsi que des carcinomes des cellules squameuses du préestomac, a notablement augmenté, plus particulièrement après correction en fonction de la survie. L'incidence des adénomes ou des carcinomes des alvéoles et des bronchioles a significativement augmenté chez les femelles, à toutes les concentrations (c'est-à-dire à partir de 6,25 ppm). On soupçonne que la faible incidence des tumeurs rares telles que les carcinomes des glandes préputiales, les carcinomes de la glande de Zymbal (chez les mâles) et des adénomes des tubules rénaux (chez les deux sexes) était reliée à l'exposition. En outre, l'exposition au butadiène a déclenché l'apparition de tumeurs malignes en plusieurs sièges, tandis que, chez les témoins en général, les tumeurs des mêmes sièges étaient bénignes.

TABLEAU 3 Incidence des lésions néoplasiques selon les essais biologiques critiques du pouvoir cancérogène du butadiène avec des mammifères expérimentaux

Espèce	Protocole	Résultats	Observations	Références
Souris $B6C3F_1$ (70♂ et 70♀ par groupe; 90♂ et 90♀ par groupe à la conc. maximale)	Les souris ont été exposées à 0, 6,25, 20, 62,5, 200 ou 625 ppm (0, 13,8, 44,2, 138, 442 ou 1 383 mg/m³) de butadiène, 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 103 semaines. On a sacrifié jusqu'à 10 souris de chaque sexe de chaque groupe après 9 et 15 mois d'exposition. L'examen histopathologique d'une gamme complète de tissus a été effectué chez les souris des groupes témoins et exposées à 200 et à 625 ppm, sacrifiées après 9 mois, toutes les souris sacrifiées à 15 mois, sauf les femelles exposées à 6,25 ou à 20 ppm et toutes les souris exposées pendant deux ans.	**Système lymphohématopoïétique** L'exposition a été associée à la formation de lymphomes malins (plus particulièrement de lymphomes lymphocytaires, qui se sont déclarés dès la semaine 23). L'incidence a été notablement accrue chez les mâles exposés à 625 ppm ($p < 0,001$) et les femelles exposées à 200 et à 625 ppm ($p < 0,001$) [bien que tous les cas chez les femelles eussent été dans la gamme des valeurs témoins historiques (8 à 44 %)]. Dans les groupes exposés à 0, 6,25, 20, 62,5, 200 et 625 ppm, l'incidence était respectivement : chez les mâles, 4/50, 2/50, 4/50, 6/50, 2/50 et 51/73, ou 8, 4, 8, 12, 4 et 70 %; chez les femelles, 6/50, 12/50, 11/50, 7/50, 9/50 et 32/80, ou 12, 24, 22, 14, 18 et 40 %. Après ajustement « poly-3 » pour tenir compte de la survie, l'incidence était comme suit : chez les mâles, 9,0, 4,4, 10,0, 15,3, 7,4 et 97,3 %; chez les femelles, 13,1, 27,2, 27,5, 20,2, 40,1 et 85,5 %. Les sarcomes histiocytaires ont considérablement été plus nombreux chez les mâles ($p < 0,001$) et les femelles ($p = 0,002$), à 200 ppm, tandis que leur incidence a été plus grande, mais de façon marginale, dans les groupes témoins de mâles, à 20, à 62,5 et à 625 ppm ($p = 0,021 - 0,051$) et de femelles, à 625 ppm ($p = 0,038$). Incidence : chez les mâles, 0/50, 0/50, 4/50, 5/50, 7/50 et 4/73, ou 0, 0, 8, 10, 14 et 5 %; chez les femelles, 3/50, 2/50, 7/50, 4/50, 7/50 et 4/80, ou 6, 4, 14, 8, 14 et 5 %. Incidence ajustée : chez les mâles, 0, 0, 10,0, 12,9, 24,3 et 50,7 %; chez les femelles, 6,5, 4,4, 17,2, 11,8, 34,0 et 35,5 %. **Cœur** L'incidence des hémangiosarcomes cardiaques a augmenté de façon significative par rapport à leur incidence chez les témoins, chez les mâles exposés à 62,5 ppm et plus ainsi que chez les femelles exposées à 200 ppm et plus. Incidence : chez les mâles, 0/50, 0/49, 1/50, 5/48, 20/48 et 4/73, ou 0, 0, 2, 10, 42 et 5 %; chez les femelles, 0/50, 0/50, 0/50, 1/49, 21/50 et 23/80, ou 0, 0, 0, 2, 42 et 29 %. Incidence ajustée : chez les mâles : 0, 0, 2,6, 13,5, 64,1 et 52,9 %; chez les femelles, 0, 0, 0, 3,1, 71,9 et 83,4 %.	Auparavant, on n'avait pas observé d'hémangiosarcome chez les témoins historiques sur deux ans du programme NTP chez 573 mâles et 558 femelles. Chez cette souche, les adénomes des tubules rénaux sont rares, le taux d'incidence variant de 0 à 1 % chez les témoins historiques de deux ans du programme NTP. Les carcinomes des glandes préputiales sont rares chez les souris $B6C3F_1$, aucun n'ayant été observé chez les témoins historiques du programme NTP; de même, les sarcomes du tissu subcutané sont rares, leur incidence étant de 2/561 ches les femelles témoins historiques du même programme. On n'a pas observé de néoplasme de la glande de Zymbal chez les témoins historiques du programme NTP ni de carcinome du petit intestin, chez les témoins récents de ce programme.	NTP, 1993

TABLEAU 3 (suite)

Espèce	Protocole	Résultats	Observations	Références
		Poumons Signes d'incidence accrue d'adénomes ou de carcinomes des alvéoles ou des bronchioles, par rapport aux témoins, chez les mâles, à partir de 62,5 ppm ($p < 0,001$) et chez les femelles, à toutes les concentrations ($p < 0,001$–$0,004$). Incidence : chez les mâles, 21/50, 23/50, 19/50, 31/49, 35/50 et 3/73, ou 42, 46, 38, 63, 70 et 4 %; chez les femelles, 4/50, 15/50, 19/50, 24/50, 25/50 et 22/78, ou 8, 30, 38, 48, 50 et 28 %. Incidence ajustée : chez les mâles, 47,5, 49,0, 44,9, 74,2, 87,8 et 45,1 %; chez les femelles, 8,8, 33,0, 46,5, 61,1, 81,5 et 82,4 %.	L'exposition au butadiène a plutôt été associée à des néoplasmes malins dans plusieurs organes, tandis que les tumeurs des mêmes emplacements chez les témoins étaient généralement bénignes.	
		Préestomac On a observé une incidence accrue de tumeurs du préestomac (papillomes ou carcinomes des cellules squameuses), chez les mâles, à 200 et à 625 ppm ($p < 0,001$) et les femelles, à partir de 62,5 ppm ($p < 0,001$–$0,044$). Incidence : chez les mâles, 1/50, 0/50, 0/50, 1/50, 8/50 et 4/73, ou 2, 0, 0, 2, 16 et 5 %; chez les femelles, 0/50, 0/50, 3/50, 2/50, 4/50 et 22/80, ou 0, 0, 6, 4, 8 et 28 %. Incidence ajustée : chez les mâles, 2,.3, 0, 0, 2,7, 28,7 et 53,5 %; chez les femelles, 0, 0, 7,8, 6,1, 22,5 et 82,6 %.		
		Ovaires On a signalé chez les femelles exposées à au moins 62,5 ppm une incidence accrue des tumeurs malignes et bénignes de la granulosa ($p < 0,001$). Incidence (des tumeurs bénignes et malignes) : 1/49, 0/49, 1/48, 9/50, 8/50 et 6/79, ou 2, 0, 2, 18, 16 et 8 %. Incidence ajustée : 2,3, 0, 2,6, 26,3, 41,1 et 46,5 %.		
		Glande de Harder L'incidence des adénomes et des carcinomes de la glande de Harder a augmenté chez les deux sexes, à 62,5 et à 200 ppm ($p < 0,001$–$0,016$). Incidence : chez les mâles, 6/50, 7/50, 9/50, 20/50, 31/50 et 6/73, ou 12, 14, 18, 40, 62 et 8 %; chez les femelles, 8/50, 10/50, 7/50, 15/50, 20/50 et 9/80, ou 16, 20, 14, 30, 40 et 11 %. Incidence ajustée : chez les mâles, 13,5, 15,2, 22,4, 50,8, 80,6 et 64,2 %; chez les femelles, 17,5, 22,7, 17,4, 41,2, 70,9 et 58,0 %.		

TABLEAU 3 (suite)

Espèce	Protocole	Résultats	Observations	Références
		Glandes mammaires L'incidence des tumeurs des glandes mammaires (adéno-acanthomes, carcinomes et tumeurs diverses malignes) a augmenté chez les femelles, à 62,5 ppm et au-dessus ($p < 0,001$–$0,004$). La plupart des néoplasmes étaient des carcinomes. Incidence : 0/50, 2/50, 4/50, 12/50, 15/50 et 16/80, ou 0, 4, 8, 24, 30 et 20 %. Incidence ajustée : 0, 4,5, 10,2, 32,6, 56,4 et 66,8 %. **Foie** Chez les mâles, l'incidence des néoplasmes hépatocytaires (adénomes et carcinomes), à 200 ppm, était significativement plus élevée que chez les témoins ($p = 0,03$). Les auteurs ont aussi signalé des augmentations de l'incidence des néoplasmes hépatocytaires chez les femelles exposées à 62,5 ppm ($p = 0,027$). Incidence (adénomes et carcinomes) : chez les mâles, 21/50, 23/50, 30/50, 25/48, 33/48 et 5/72, ou 42, 46, 60, 52, 69 et 7 %; chez les femelles, 15/49, 14/49, 15/50, 19/50, 16/50 et 2/80, ou 31, 29, 30, 38, 32 et 3 %. Incidence ajustée (adénomes et carcinomes) : chez les mâles, 44,6, 48,2, 65,2, 61,6, 85,9 et 61,2 %; chez les femelles, 33,3, 30,3, 36,4, 51,4, 64,9 et 21,7 %. **Autres tumeurs** Chez les souris exposées, sont survenus, à une faible incidence, certains néoplasmes rares, que l'on a considérés comme probablement reliés au traitement. Il s'agissait notamment de carcinomes des glandes préputiales (chez 5 mâles sur 50 à 200 ppm ($p < 0,001$) et les adénomes des tubules rénaux, chez les deux sexes (chez 1 mâle sur 50 à 6,25 ppm; chez 3/48 à 62,5 ppm et 1/49 à 200 ppm, ainsi que chez 2 femelles sur 50, à 200 ppm, contre aucun chez les témoins). Les tumeurs, en d'autres sièges, qui « pouvaient être reliées à l'exposition », comprenaient des neurofibrosarcomes ou des sarcomes du tissu sous-cutané chez les femelles (1/50, 2/50, 3/50, 5/50 et 3/80) et les néoplasies de la glande de Zymbal (un adénome chez les mâles témoins, un adénome et un carcinome chez les femelles exposées à 625 ppm). Les chercheurs ne savaient pas s'il fallait imputer à l'exposition la faible incidence des carcinomes du petit intestin chez les animaux traités (femelles : 2 à 6,25 ppm; 1 à 625 ppm; mâles : 1 à chaque concentration [6,25, 20 et 62,5 ppm; 2 à 200 ppm], contre aucun chez les témoins).		NTP, 1993

Tableau 3 (suite)

Espèce	Protocole	Résultats	Observations	Références
Souris B6C3F$_1$ (50♂ par groupe)	On a exposé des souris au butadiène 6 h/j, 5 j/sem., à des concentrations de 200 ppm (442 mg/m^3), pendant 40 semaines (ce qui équivaut à une exposition totale de 8 000 ppm-semaines), à 312 ppm (690 mg/m^3) pendant 52 semaines (soit 16 000 ppm-semaines) ou à 625 ppm (1 383 mg/m^3), pendant 13 ou 26 semaines (à 8 000 et 16 000 ppm-semaines, respectivement). Après cessation de l'exposition, on a gardé les souris dans des enceintes témoins, jusqu'à 103 semaines, et on les a évaluées. On a effectué chez toutes les souris l'examen histopathologique d'une gamme complète de tissus.	**Système lymphohématopoïétique** L'incidence des lymphomes malins (lymphocytaires pour la majorité) a notablement augmenté chez les deux groupes exposés à 625 ppm ($p < 0,001$) dès 23 semaines, chez le groupe exposé à 625 ppm (26 semaines). Incidence : 4/50, 8/50, 22/50, 8/50 et 33/50, ou 8, 16, 44, 16 et 66 %, chez le groupe témoin et les groupes exposés à 200 ppm (40 semaines), 625 ppm (13 semaines), 312 ppm (52 semaines) et 625 ppm (26 semaines), respectivement. Incidence ajustée par le poly-3 (ajustée pour la survie) : 9,0, 24,1, 56,1, 35,0 et 87,2 %. L'incidence des sarcomes histiocytaires a augmenté chez les groupes exposés ($p < 0,001$–$0,036$). Incidence : 0/50, 5/50, 2/50, 7/50 et 2/50, ou 0, 10, 4, 14 et 4 %. Incidence ajustée : 0, 16,3, 9,4, 30,6 et 20,4 %. **Cœur** L'incidence des hémangiosarcomes cardiaques était significativement ($p < 0,001$) accrue dans tous les groupes, mais plus particulièrement chez les souris exposées à 200 ou à 312 ppm. Incidence : 0/50, 15/50, 7/50, 33/50 et 13/50, ou 0, 30, 14, 66 et 26 %. Incidence ajustée : 0, 47,1, 30,9, 85,2 et 74,5 %. **Poumons** Augmentation significative ($p < 0,001$) de l'incidence des néoplasmes pulmonaires (adénomes ou carcinomes des alvéoles ou des bronchioles) dans tous les groupes exposés, particulièrement lorsque l'on a ajusté les chiffres pour tenir compte de la mortalité. Incidence : 21/50, 36/50, 28/50, 32/50 et 17/50, ou 42, 72, 56, 64 et 34 %. Incidence ajustée : 47,5, 88,6, 89,5, 88,0 et 87,2 %. **Foie** L'incidence des adénomes ou des carcinomes du foie était significativement plus grande dans le groupe exposé à 200 ppm ($p = 0,004$) que chez les témoins et chez tous les groupes exposés lorsqu'on l'a corrigée pour tenir compte de la survie ($p < 0,01$–$0,05$). Incidence : 21/50, 33/49, 24/49, 24/50 et 13/50, ou 42, 67, 49, 48 et 26 %. Incidence ajustée : 44,6, 82,4, 80,3, 75,9 et 77,3 %. **Préestomac** Augmentation significative ($p < 0,001$) de l'incidence des papillomes ou carcinomes des cellules squameuses du préestomac chez les souris exposées à 312 ou à 625 ppm (les deux à 13 et à 26 semaines). Incidence : 1/50, 3/50, 7/50, 9/50 et 10/50, ou 2, 6, 14, 18 et 20 %. Incidence ajustée : 2,3, 10,2, 28,7, 39,2 et 60,7 %.	Des adénomes des tubules rénaux n'ont été que rarement observés chez les témoins historiques du programme NTP (1/571). Les gliomes et les neuroblastomes malins du cerveau se développent rarement de façon spontanée chez cette souche de souris, aucun n'ayant été observé chez les témoins historiques du NTP (574).	NTP, 1993

TABLEAU 3 (suite)

Espèce	Protocole	Résultats	Observations	Références
		Glande de Harder L'incidence des adénomes ou des carcinomes de cette glande a augmenté de façon significative ($p < 0,001$) par rapport aux témoins, chez tous les groupes exposés. Incidence : 6/50, 27/50, 23/50, 30/50 et 13/50, ou 12, 54, 46, 60 et 26 %. Incidence ajustée : 13,5, 72,1, 82,0, 88,6 et 76,5 %. **Autres tumeurs** L'incidence des adénomes rénaux était de 0/50, 4/48, 1/50, 3/49 et de 1/50 chez les témoins et les groupes exposés à 200 ppm (40 semaines), 625 ppm (13 semaines), 312 ppm (52 semaines) et 625 ppm (26 semaines), respectivement. L'incidence des adénomes ou des carcinomes des glandes préputiales a augmenté de façon significative ($p < 0,001$–$0,003$) chez les groupes exposés à 312 ppm et à 625 ppm (13 ou 26 semaines) : 0/50, 1/50, 5/50, 4/50 et 3/50. Des gliomes malins, qui étaient considérés comme reliés à l'exposition, ont été observés chez deux souris exposées à 625 ppm pendant 13 semaines et chez une souris exposée à 625 ppm pendant 26 semaines. On a observé des neuroblastomes malins chez deux souris exposées à 625 ppm pendant 13 semaines. L'incidence des adénomes ou des carcinomes de la glande de Zymbal a augmenté de façon significative ($p = 0,009$), chez les souris exposées à 625 ppm pendant 26 semaines (1/50, 1/50, 0/50, 2/50 et 2/50).		

TABLEAU 3 (suite)

Espèce	Protocole	Résultats	Observations	Références
Rats CD (Sprague-Dowley) [110♀ et 110♂ par groupe]	On a exposé des rats à des concentrations de 0, 1 000 ou 8 000 ppm (0, 2 212 ou 17 696 mg/m^3) de butadiène, 6 h/j, 5 j/sem. À 52 semaines, on a sacrifié 10 rats de chaque sexe dans chaque groupe. L'étude a pris fin à 105 semaines, dans le cas des femelles, et à 111 semaines, dans le cas des mâles. On a examiné au microscope, chez les sujets tués après 52 semaines ainsi qu'à la fin de l'étude, une gamme complète de tissus, chez les groupes exposés à la concentration maximale et chez les rats témoins ainsi que chez un nombre moindre de rats dans le groupe exposé à la concentration minimale.	**Glandes mammaires** L'incidence des tumeurs de toute nature (adénomes ou carcinomes) a augmenté de façon significative chez les femelles des deux groupes ($p \leq 0,01$; incidence de 50/100, 79/100, 81/100, chez le groupe témoin et ceux qui ont été exposés à 1 000 et à 8 000 ppm, respectivement). La tendance positive était significative ($p \leq 0,001$). L'incidence des tumeurs multiples des glandes mammaires a aussi augmenté chez les femelles exposées (8/100, 42/100 et 38/100, ou 1,38, 3,70 et 3,33 adénomes par rat porteur d'adénomes; ces dernières valeurs sont de Melnick et Huff [1992]). **Pancréas** L'incidence des adénomes exocrines pancréatiques a augmenté à 8 000 ppm, chez les mâles ($p \leq 0,001$) [incidence de 3/100, 1/100 et 10/100]; des carcinomes exocrines ont également été observés chez un mâle et une femelle exposés à 8 000 ppm, alors qu'il n'y en a pas eu chez les autres groupes. **Testicules** Augmentation significative ($p \leq 0,01$), reliée à l'exposition, de l'incidence des tumeurs des cellules de Leydig (incidence de 0/100, 3/100 et 8/100). **Thyroïde** Chez les femelles, on a observé des tendances significatives, reliées à l'exposition, pour ce qui concerne l'incidence des adénomes ou des carcinomes des cellules folliculaires de la thyroïde (0/100, 4/100 et 11/100; $p \leq 0,001$) et des sarcomes utérins (1/100, 4/100 et 5/100; $p \leq 0,05$). **Autres tumeurs** L'incidence des carcinomes de la glande de Zymbal a augmenté de façon significative ($p \leq 0,01$) chez les femelles exposées à la concentration maximale (0/100, 0/100 et 4/100); chez les mâles, l'incidence a été de 0/100, 1/100 et 1/100.	Les auteurs ont mentionné que l'incidence des adénomes pancréatiques pouvait être surestimée, en raison de la difficulté de distinguer les adénomes des nodules ou des foyers hyperplasiques dans le pancréas. Les auteurs ont fait observer que l'incidence des tumeurs testiculaires était semblable à celle que l'on avait observée chez les témoins historiques dans les laboratoires Hazleton (c'est-à-dire 0 à 6 %). On a dit que l'incidence des sarcomes utérins et des carcinomes de la glande de Zymbal était semblable à celle qui avait été signalée chez des rats Sprague-Dawley non traités, au laboratoire, et qu'elle peut ne pas avoir été reliée à l'exposition. Les auteurs ont aussi mentionné que l'augmentation de l'incidence des tumeurs qui ne serait pas reliée à l'exposition provenait du fait que la majorité des tumeurs de la glande de Zymbal étaient présentes chez des sujets sacrifiés entre 76 et 90 semaines, tandis qu'aucune tumeur n'a été observée à la fin de l'étude.	Hazleton Laboratories Europe Ltd., 1981a; Owen *et al.*, 1987; Owen et Glaister, 1990

Dans le cadre du NTP, on a également mené une expérience d'arrêt de l'exposition de souris B6C3F$_1$ mâles, afin de déterminer si l'apparition des tumeurs était reliée à la concentration d'exposition ou à la durée de cette dernière. Les sujets ont été exposés 40 semaines à 200 ppm (442 mg/m^3), 13 semaines à 625 ppm (1 383 mg/m^3) [dans les deux cas, doses équivalant à 8 000 ppm-semaines], 52 semaines à 312 ppm (690 mg/m^3) ou 26 semaines à 625 ppm (1 383 mg/m^3) [dans les deux cas, doses équivalant à 16 000 ppm-semaines]; les observations de tous les groupes se sont poursuivies pendant le reste de l'étude de deux ans. De nouveau, la survie a été réduite chez toutes les souris exposées, en raison, en grande partie, des néoplasmes malins, avec augmentation significative de l'incidence des lymphomes lymphocytaires, des sarcomes histiocytaires, des hémangiosarcomes cardiaques, des adénomes ou des carcinomes de la glande de Harder, des adénomes ou des carcinomes hépatocytaires, des adénomes ou des carcinomes des alvéoles ou des bronchioles ainsi que des papillomes ou des carcinomes des cellules squameuses du préestomac (même chez les souris exposées 13 semaines seulement) [les données sur l'incidence sont présentées au tableau 3]. En outre, on a de nouveau observé une faible incidence de plusieurs tumeurs rares (carcinomes des glandes préputiales et de la glande de Zymbal, neuroblastomes et gliomes malins du cerveau, carcinomes de la glande de Harder et adénomes des tubules rénaux) dans au moins un des groupes exposés. La concentration peut influer plus que la durée d'exposition sur l'évolution des tumeurs, puisque l'incidence des lymphomes malins et des carcinomes des cellules squameuses du préestomac était plus grande dans les groupes exposés à 625 ppm pendant une courte période que chez ceux qui avaient été exposés à 200 ppm pendant une période plus longue (c'est-à-dire exposition cumulative totale semblable) [NTP, 1993].

L'exposition aiguë, pendant deux heures à jusqu'à 10 000 ppm (22 120 mg/m^3) de butadiène, de souris B6C3F$_1$ qu'on a continué à observer pendant deux ans, n'a augmenté l'incidence d'aucune tumeur (Bucher *et al.*, 1993).

La sensibilité aux lymphomes de la thyroïde ou à la leucémie provoqués par le butadiène semble augmentée par la présence d'un rétrovirus écotrope endogène chez les souris B6C3F$_1$, puisque l'incidence de cette tumeur était plus grande chez les souris mâles B6C3F$_1$ exposées à 1 250 ppm (2 765 mg/m^3) de butadiène pendant 52 semaines que chez les souris mâles Swiss, qui n'expriment pas de rétrovirus endogène (57 % contre 14 %). Chez les souris exposées des deux souches, l'incidence du lymphome de la thyroïde ou de la leucémie était plus grande que chez les témoins, comme elle l'a été chez les souris B6C3F$_1$ exposées à 1 250 ppm pendant 12 semaines, puis observées pendant encore 40 semaines, bien que la séquence muLV *env* du rétrovirus n'ait été observée directement que dans les tumeurs des souris B6C3F$_1$. Les autres tumeurs signalées chez les souris exposées 52 semaines comprenaient l'hémangiosarcome du cœur (principalement chez les souris B6C3F$_1$) et des tumeurs du poumon. Des néoplasmes de l'estomac glandulaire et non glandulaire ont été observés chez les souris B6C3F$_1$, tandis que des adénocarcinomes de la glande de Harder et du conduit thyroglosse ont été observés chez les souris Swiss (Irons *et al.*, 1989).

Dans le seul essai biologique à long terme retrouvé pour le rat (Hazleton Laboratories Europe Ltd., 1981a; Owen *et al.*, 1987; Owen et Glaister, 1990), on a exposé des rats Sprague-Dawley mâles et femelles à 0, 1 000 ou 8 000 ppm (0, 2 212 ou 17 696 mg/m^3) de butadiène pendant jusqu'à 111 semaines. À 8 000 ppm, la survie chez les deux sexes a été réduite; on a aussi observé la modification du poids relatif d'un certain nombre d'organes chez les mâles ainsi que l'augmentation de la gravité des syndromes néphrotiques relativement aux témoins. Le poids relatif du foie a augmenté chez tous les groupes exposés, mais cet organe n'a pas subi d'effet histopathologique relié à l'exposition. À 8 000 ppm, l'incidence des adénomes des cellules folliculaires et des carcinomes de la

thyroïde a augmenté chez les femelles, de même que les adénomes exocrines du pancréas chez les mâles (un carcinome ayant été observé chez un rat de l'un et de l'autre sexe) [les données sur l'incidence sont présentées au tableau 3]. Chez les femelles, l'incidence des tumeurs bénignes ou malignes des glandes mammaires de même que le nombre de sujets souffrant de tumeurs multiples des glandes mammaires ont augmenté à 1 000 et à 8 000 ppm. L'incidence des sarcomes de l'utérus et les carcinomes de la glande de Zymbal ont augmenté significativement avec le degré d'exposition des femelles; en outre, on a observé un carcinome de la glande de Zymbal chez un mâle à chaque concentration. L'incidence des tumeurs des cellules de Leydig (des testicules) a augmenté chez les deux groupes de mâles exposés. Les chercheurs ont laissé entendre que ces tumeurs des testicules et de la glande de Zymbal peuvent ne pas avoir été reliées à l'exposition, puisque leur incidence était, d'après eux, semblable à celle que l'on a observée chez les autres rats témoins de la même souche dans le laboratoire d'étude (on a cependant observé des tumeurs de la glande de Zymbal dans les études à long terme susmentionnées sur des souris).

Les métabolites mono- et diépoxydique (EB et DEB) ont déclenché des tumeurs locales à l'endroit de leur application, chez les souris Swiss ou chez les rats Sprague-Dawley (Van Duuren *et al.*, 1963, 1965, 1966), bien que les études retrouvées ne permettent pas d'évaluer l'écart de sensibilité entre les espèces.

On a posé que la sensibilité plus grande, observée chez les souris B6C3F$_1$, que celle des rats Sprague-Dawley au déclenchement des lymphomes de la thyroïde par le butadiène serait reliée à des différences dans la capacité de l'EB d'agir sur la différenciation des cellules-souches hématopoïétiques observée dans les études *in vitro*, la suppression de la réponse clonogénique étant plus forte chez les cellules de la moelle osseuse des souris C56BL/6 que chez celles des rats Sprague-Dawley ou des humains; on a aussi posé que la sous-population de cellules parentes touchées, chez les souris, n'existe pas chez les humains (Irons *et al.*, 1995).

2.4.3.4 Génotoxicité

La génotoxicité du butadiène a été étudiée dans une gamme limitée d'essais *in vitro* et dans une gamme plus étendue d'essais *in vivo*. Le butadiène était mutagène pour les souches de *Salmonella typhimurium* TA1530 et TA1535, en présence d'activation métabolique avec les préparations S9 de rongeurs ou d'humains (de Meester *et al.*, 1978, 1980; Arce *et al.*, 1990; NTP, 1993; Araki *et al.*, 1994), bien qu'il ait été généralement inactif chez les souches TA97, TA98 et TA100, avec ou sans activation exogène, dans des conditions semblables d'expérience (Victorin et Ståhlberg, 1988; Arce *et al.*, 1990; NTP, 1993). Les résultats des essais sur les lymphomes de souris ont été mitigés : augmentation de la fréquence des mutations à l'emplacement *tk*, selon une étude, à de très fortes concentrations (200 000 à 800 000 ppm [442 400 à 1 796 000 mg/m^3]) avec activation métabolique (Sernau *et al.*, 1986); pas d'activité convaincante à des concentrations pouvant atteindre 300 000 ppm (663 600 mg/m^3), selon une autre étude (bien que les auteurs aient observé que l'absence de réponse positive pouvait avoir été causée par la faible solubilité du butadiène dans le milieu de culture; NTP, 1993). Le butadiène dissous dans l'éthanol a provoqué des échanges de chromatides sœurs dans les cultures de cellules de mammifères (hamsters et humains) [Sasiadek *et al.*, 1991a, 1991b], tandis que l'exposition *in vitro* au butadiène gazeux n'a pas provoqué cet effet dans les préparations de rats, de souris et d'humains (Arce *et al.*, 1990; Walles *et al.*, 1995).

On présente, dans le tableau 4, un survol des résultats des essais *in vivo* retrouvés sur la génotoxicité des cellules germinales et somatiques de souris et de rats; en général, les données correspondent à des différences spécifiques de sensibilité aux dommages génétiques causés par le butadiène, qui sont probablement reliés à des différences quantitatives dans la formation de métabolites actifs, bien que moins d'études aient été effectuées sur les rats. Le butadiène a déclenché des mutations létales dominantes chez deux souches de souris [CD-1 et (102/E1 × C3H/E1)F$_1$] après une courte exposition ou une

TABLEAU 4 Survol de la génotoxicité du butadiène et de ses métabolites chez les rongeurs

Paramètre	Souris (souche)	Rats (souche)	Observations	Références
BUTADIÈNE				
Cellules germinales				
Mutations létales dominantes	+ (CD-1) + ((102/E1 × C3H/E1)F_1)	– (Sprague-Dawley)	Chez les souris, les résultats ont varié selon la durée d'exposition et le moment de l'exposition par rapport à celui de l'accouplement; les rats ont été exposés à des concentrations semblables à celles qui ont provoqué des effets chez les souris.	Morrissey *et al.*, 1990; Anderson *et al.*, 1993; Adler *et al.*, 1994, 1998; BIBRA International, 1996a, 1996b; Brinkworth *et al.*, 1998
Translocations héritables	+ (C3H/E1)	NT		Adler *et al.*, 1995a, 1998
Autres effets génétiques sur les cellules germinales des mâles (aberrations chromosomiques chez les embryons, altérations de l'ADN, morphologie de la tête des spermatozoïdes, micronoyaux)	+ ((102/E1 × C3H/E1)F_1) + (CD-1) + (B6C3F_1) + (102 × C3H)	NT		Morrissey *et al.*, 1990; Xiao et Tates, 1995; Brinkworth *et al.*, 1998; Pacchierotti *et al.*, 1998a; Tommasi *et al.*, 1998
Cellules somatiques				
Aberrations chromosomiques (moelle osseuse)	+ (B6C3F_1) + (Swiss)	NT		Irons *et al.*, 1987; Tice *et al.*, 1987; Shelby, 1990; NTP, 1993
Échanges de chromatides sœurs (moelle osseuse)	+ (B6C3F_1)	– (Sprague-Dawley)	Les rats ont été exposés à des concentrations beaucoup plus fortes que celles qui ont provoqué des effets chez les souris.	Choy *et al.*, 1986; Cunningham *et al.*, 1986; Tice *et al.*, 1987; Arce *et al.*, 1990; Shelby, 1990; NTP, 1993
Micronoyaux (moelle osseuse, sang, rate)	+ (NMRI) + (B6C3F_1) + (CB6F1) +((102/E1 × C3H/E1)F_1) + (NIH Swiss)	– (Sprague-Dawley) – (Wistar)	Chez les souris, des effets ont été observés à la concentration minimale (c'est-à-dire 6,25 ppm); les souris mâles semblaient plus sensibles que les femelles; les rats ont été exposés à des concentrations semblables à celles qui ont provoqué des effets chez les souris.	Choy *et al.*, 1986; Cunningham *et al.*, 1986; Irons *et al.*, 1986a, 1986b; Tice *et al.*, 1987; Jauhar *et al.*, 1988; Arce *et al.*, 1990; Shelby, 1990; Victorin *et al.*, 1990; NTP, 1993; Przygoda *et al.*, 1993; Adler *et al.*, 1994; Autio *et al.*, 1994; Leavens *et al.*, 1997; Stephanou *et al.*, 1998

TABLEAU 4 (suite)

Paramètre	Souris (souche)	Rats (souche)	Observations	Références
Mutations *hprt* (rate, thyroïde)	+ ((102/E1 × C3H/E1)F_1) + (B6C3F_1) – (CD-1)	+ (F344)	Les souris ont semblé plus sensibles que les rats.	Cochrane et Skopek, 1993, 1994b; Tates *et al.*, 1994, 1998; Meng *et al.*, 1998, présenté pour publication (b)
Mutations en des emplacements précis (essai de mutation ponctuelle chez les souris)	+ ((102/E1 × C3H/E1)F_1)	NT		Adler *et al.*, 1994
Systèmes transgéniques (*lacZ*, *lacI*)	+ (dérivé de CD2F_1) + (dérivé de B6C3F_1)	NT		Recio *et al.*, 1992, 1993, 1996; Sisk *et al.*, 1994; Recio et Meyer, 1995
Synthèse non programmée de l'ADN (foie)	– (B6C3F_1)	– (Sprague-Dawley)		Vincent *et al.*, 1986; Arce *et al.*, 1990
Pontages ADN-ADN ou ADN-protéines (foie)	+/– (B6C3F_1)	– (Sprague-Dawley)		Jelitto *et al.*, 1989; Ristau *et al.*, 1990; Vangala *et al.*, 1993
Liaison de l'ADN (foie, poumons)	+ (B6C3F_1) + (CB6F_1)	+ (Wistar) + (Sprague-Dawley) + (F344)	Les concentrations d'adduits étaient légèrement supérieures chez les souris que chez les rats.	Kreiling *et al.*, 1986b; Sorsa *et al.*, 1996b; Koivisto *et al.*, 1997, 1998; Tretyakova *et al.*, 1998a, 1998b
Ruptures des brins d'ADN et autres altérations (foie, poumons, testicules)	+ (B6C3F_1) + (NMRI) – (CD-1)	+ (Sprague-Dawley)	Les résultats dépendaient de la méthode d'analyse; peu de différences quantitatives entre les espèces dans le degré de rupture des brins.	Vangala *et al.*, 1993; Walles *et al.*, 1995; Anderson *et al.*, 1997
1,2-ÉPOXY-3-BUTÈNE (EB)				
Cellules germinales				
Mutations létales dominantes	– ((102/E1 × C3H/E1)F_1)	NT		Adler *et al.*, 1997
Autres effets génétiques sur les cellules germinales des mâles (micronoyaux)	+ (F1(102 × C3H)) + (BALB/c)	+ (Lewis) + (Sprague - Dawley)	Les rats Lewis ont semblé un peu plus sensibles que les souris.	Xiao et Tates, 1995; Lähdetie *et al.*, 1997; Russo *et al.*, 1997

TABLEAU 4 (suite)

Paramètre	Souris (souche)	Rats (souche)	Observations	Références
Cellules somatiques				
Aberrations chromosomiques (moelle osseuse)	+ (C57Bl/6)	NT	Les rats ont semblé plus sensibles que les souris.	Sharief *et al.*, 1986
Échanges de chromatides sœurs (rate)	+ (BALB/c)	NT		Stephanou *et al.*, 1997
Micronoyaux (rate, sang, moelle osseuse)	+ (F1(102 × C3H)) + (BALB/c) + ((102/E1 × C3H/E1)F_1) + (CD-1)	+ (Lewis) –/+ (Sprague-Dawley)	Les souris (F_1(102 × C3H) semblaient plus sensibles que les rats Lewis; les souris CD-1 semblaient plus sensibles que les rats Sprague-Dawley.	Xiao et Tates, 1995; Adler *et al.*, 1997; Anderson *et al.*, 1997; Lähdetie et Grawé, 1997; Russo *et al.*, 1997; Stephanou *et al.*, 1997
Mutations *hprt* (rate)	+ (B6C3F_1) + ((102/E1 × C3H/E1)F_1)	– (Lewis) – (F344)		Cochrane et Skopek, 1994b; Tates *et al.*, 1998; Meng *et al.*, soumis (a)
Systèmes transgéniques (*lacI*)	- (dérivé de B6C3F_1)	+ (dérivé de F344)	Les rats ont semblé plus sensibles que les souris	Saranko *et al.*, 1998
Rupture des brins d'ADN et autres altérations (moelle osseuse, testicules)	+ (CD-1)	+/– (Sprague-Dawley)	On n'a observé d'altérations que dans les cellules de la moelle osseuse des rats.	Anderson *et al.*, 1997
Synthèse non programmée d'ADN (testicules)	– (CD-1)	NT		Anderson *et al.*, 1997
1,2,3,4-DIÉPOXYBUTANE (DEB)				
Cellules germinales				
Mutations létales dominantes	+ ((102/E1 × C3H/E1)F_1)	NT		Adler *et al.*, 1995b
Autres effets génétiques sur les cellules germinales des mâles (aberrations chromosomiques chez les zygotes, micronoyaux)	+ ((C57Bl/Cne × C3H/Cne)F_1) + (F1(102 × C3H)) + (BALB/c)	+ (Lewis) + (Sprague-Dawley)	Les rats ont semblé plus sensibles à l'induction des micronoyaux que les souris F_1(102 × C3H).	Adler *et al.*, 1995b; Xiao et Tates, 1995; Lähdetie *et al.*, 1997; Russo *et al.*, 1997
Effets sur les cellules germinales des femelles (aberrations chromosomiques chez les embryons)	+ (B6C3F_1)	NT		Tiveron *et al.*, 1997

TABLEAU 4 (suite)

Paramètre	Souris (souche)	Rats (souche)	Observations	Références
Cellules somatiques				
Aberrations chromosomiques (moelle osseuse)	+ (NMRI)	NT	Des résultats positifs ont également été obtenus chez les hamsters chinois, les souris NMRI étant plus sensibles que ces derniers.	Walk *et al.*, 1987
Échanges de chromatides sœurs (moelle osseuse, poumons, foie)	+ (NMRI) + (Swiss Webster) + (BDF_1)	NT	Des résultats positifs ont également été obtenus chez les hamsters chinois, les souris NMRI étant plus sensibles que ces derniers.	Conner *et al.*, 1983; Walk *et al.*, 1987
Micronoyaux (rate, sang, moelle osseuse)	+ (F_1(102/E1 × C3H) + (BAL/c) + ((102/E1 × C3H/E1)F_1) + (CD-1)	+ (Lewis) + (Sprague-Dawley)	Peu de différence de sensibilité entre les souris F_1(102 × C3H) et les rats Lewis ou entre les souris CD-1 et les rats Sprague-Dawley.	Adler *et al.*, 1995b; Xiao et Tates, 1995; Anderson *et al.*, 1997; Lähdetie et Grawé, 1997; Russo *et al.*, 1997; Stephanou *et al.*, 1997
Mutations *hprt* (rate)	+ ($B6C3F_1$) – ((102/E1 × C3H/E1)F_1	– (Lewis) + (F344)	Les rats F344 ont semblé plus sensibles que les souris $B6C3F_1$.	Cochrane et Skopek, 1994b; Tates *et al.*, 1998; Meng *et al.*, présenté pour publication (*a*)
Systèmes transgéniques (*lacI*)	– (dérivé de $B6C3F_1$)	– (dérivé de F344)		Recio *et al.*, 1998
Liaison de l'ADN	+ (ICR)	NT		Mabon *et al.*, 1996
Rupture des brins d'ADN et autres altérations (moelle osseuse, testicules)	+/– (CD-1)	+/– (Sprague-Dawley)	On a observé des altérations uniquement dans les cellules de la moelle osseuse.	Anderson *et al.*, 1997
Synthèse non programmée d'ADN (testicules)	+ (CD-1)	NT		Anderson *et al.*, 1997
1,2-DIHYDROXY-3,4-ÉPOXYBUTANE (EBdiol)				
Cellules germinales Mutations létales dominantes	+ ((102/E1 × C3H/E1)F_1)	NT		Adler *et al.*, 1997
Autres effets génétiques sur les cellules germinales des mâles (micronoyaux)	NT	+ (Sprague-Dawley)		Lähdetie *et al.*, 1997
Cellules somatiques Micronoyaux (moelle osseuse)	+ ((102/E1 × C3H/E1)F_1	+ (Sprague-Dawley)		Adler *et al.*, 1997; Lähdetie et Grawé, 1997

exposition subchronique des mâles à des concentrations d'à peine 500 ppm (1 106 mg/m^3) pendant cinq jours ou à 65 ppm (144 mg/m^3) pendant quatre semaines; cependant, l'exposition à 6 250 ppm (13 825 mg/m^3) pendant six heures n'a pas provoqué de mutations létales dominantes chez les souris CD-1. Les résultats de ces études, qui dépendaient du moment de l'accouplement par rapport à l'exposition, portent à croire que les mutations létales dominantes chez les souris ont probablement été provoquées par une action sur les cellules germinales à maturité. Dans la seule étude semblable retrouvée qui portait sur des rats, aucune mutation létale dominante ne s'est manifestée chez les rats Sprague-Dawley exposés 10 semaines à jusqu'à 1 250 ppm (2 765 mg/m^3) de butadiène.

L'exposition à court terme à 500 ou à 1 300 ppm (1 106 ou 2 876 mg/m^3) de butadiène a aussi provoqué une augmentation, reliée à l'exposition, de l'incidence des translocations chromosomiques héritables chez les souris; on a aussi observé une augmentation de l'incidence des aberrations chromosomiques chez les zygotes de souris mâles exposées à au moins 500 ppm de butadiène pendant 5 j. Les autres effets observés sur les cellules germinales de souris mâles qui étaient provoqués par le butadiène étaient notamment des anomalies de la tête des spermatozoïdes, des micronoyaux chez les spermatides et des altérations de l'ADN (rupture des brins et sites peu stables aux alcalis). On n'a pas retrouvé d'études de ces paramètres de mesure chez les rats.

Le butadiène a constamment été génotoxique pour les cellules somatiques de plusieurs souches de souris, provoquant des aberrations chromosomiques, des échanges de chromatides sœurs et l'apparition de micronoyaux au cours de nombreuses études; des micronoyaux ont été observés après exposition à des concentrations d'à peine 6,25 ppm (13,8 mg/m^3) de butadiène pendant 13 semaines ou de 62,5 ppm (138 mg/m^3) pendant 8 heures. Même si on a retrouvé très peu d'études, ces effets n'ont pas été observés chez les rats exposés à des concentrations beaucoup plus fortes. Cependant, des mutations génétiques du locus *hprt* ont été provoquées chez les souris et les rats, et on a déterminé que le pouvoir mutagène était de quatre à sept fois plus grand chez les souris que chez les rats. On a aussi observé une activité mutagène dans deux systèmes de souris transgéniques ainsi que dans l'essai de mutation ponctuelle chez la souris. On a observé des liaisons avec l'ADN chez toutes les souches de souris et de rats testées; après exposition au butadiène, on a observé des adduits de la guanine et de l'adénine avec les métabolites monoépoxydique de même que monoépoxyde-diolique (EB et EBdiol, respectivement). Le degré de formation des adduits était généralement le même, chez les deux espèces ou, selon certaines études, jusqu'à deux fois supérieur chez les souris que chez les rats. De même, le nombre de ruptures des simples brins d'ADN provoqués par le butadiène chez les souris et les rats différait peu. On a observé des liaisons transversales ADN-ADN et ADN-protéine dans l'une des deux études chez les souris, mais non chez les rats exposés à de plus fortes concentrations.

Les métabolites du butadiène ont aussi été mutagènes et clastogènes dans de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* (voir le tableau 4 pour un survol des résultats des essais *in vivo*). L'EB, le DEB et l'EBdiol ont tous provoqué des mutations chez les bactéries et la levure en l'absence d'activation métabolique exogène (IARC, 1992; NTP, 1993; Thier *et al.*, 1994; Adler *et al.*, 1997); on a aussi observé l'activité mutagène des trois métabolites en deux emplacements des cellules lymphoblastoïdes TK6 humaines, le DEB ayant été beaucoup plus puissant (Cochrane et Skopek, 1993, 1994a). Réciproquement, le monoépoxyde était beaucoup plus puissant que le diépoxyde dans l'apparition de mutations sur le transgène *lacI* de fibroblastes obtenus d'une souche de rats transgéniques (Saranko et Recio, 1998; Saranko *et al.*, 1998). L'EB et le DEB ont aussi provoqué des échanges de chromatides sœurs, des aberrations chromosomiques et l'apparition de micronoyaux dans les cultures de cellules mammieliennes (y compris des humains) [IARC, 1992; Xi *et al.*, 1997]. Il y a aussi eu apparition

d'une hétéroploïdie des chromosomes 12 et X de lymphocytes humains. Or, ce phénomène est notable parce qu'il est commun dans les leucémies lymphocytaires (Xi *et al.*, 1997). Le DEB, mais non l'EB ni l'EBdiol, a provoqué l'apparition de micronoyaux dans les spermatides isolés de rats.

Les métabolites (monoépoxyde, diépoxyde et monoépoxyde-diol) ont tous provoqué l'apparition de micronoyaux chez les cellules germinales des souris et des rats mâles. Dans l'une des études, l'effet était plus intense chez les rats Lewis que chez les souris F_1(102 × C3H). Le pouvoir relatif de ces métabolites n'était pas constant. Chez les souris [souches (C57Bl/Cne × C3H/Cne)F_1 et (102/E1 × C3H/E1)F_1), respectivement], le DEB a provoqué des aberrations chromosomiques chez les zygotes issus de mâles exposés et des mutations létales dominantes, tandis que l'EB et l'EBdiol n'ont pas provoqué de mutations létales dominantes. Dans la seule étude retrouvée sur les effets possibles pour les cellules germinales femelles, l'exposition au DEB de souris B6C3F_1 femelles, avant l'accouplement, a entraîné une augmentation des aberrations chromosomiques chez les embryons, en l'absence de toxicité pour les ovaires.

L'EB, le DEB et l'EBdiol ont aussi été génotoxiques pour les cellules somatiques (moelle osseuse, sang périphérique, poumons et rate), provoquant des échanges de chromatides sœurs, des aberrations chromosomiques ou l'apparition de micronoyaux chez plusieurs souches de souris, de rats et de hamsters, sans grande manifestation cohérente de différences interspécifiques de sensibilité; en général, le diépoxyde était plus puissant que le monoépoxyde ou le monoépoxyde-diol. Si, chez les rats Lewis, les résultats ont été négatifs, l'EB et le DEB ont cependant provoqué une augmentation de la fréquence des mutations *hprt*⁻ chez les souris B6C3F_1 et les rats F344, les rats ayant été plus sensibles que les souris, ce qui peut être attribué à l'élimination plus lente des composés chez les rats. L'EB a provoqué des mutations dans la moelle osseuse de rats transgéniques *lacI*, mais non chez les souris transgéniques *lacI*; le DEB n'a pas provoqué de mutation *lacI* chez aucune espèce. Meng *et al.* (communication [a] présentée pour publication) ont laissé entendre que l'essai *hprt* permet une détection plus sensible que l'essai sur le transgène *lacI* des délétions importantes provoquées par le DEB. L'EB et le DEB ont endommagé l'ADN (rupture des brins ou sites peu stables aux alcalis) de la moelle osseuse des rats et des souris, le DEB étant moins nuisible que l'EB; dans les cellules haploïdes des testicules, on n'a observé des dommages que chez les souris exposées à l'EB. On a laissé entendre que le pouvoir de l'EB, qui semble supérieur à celui du DEB, serait dû à la capacité d'alkylation bifonctionnelle du DEB, à l'induction ultérieure des réparations de l'ADN et à l'incapacité de l'essai Comet en milieu alcalin de mesurer les liaisons latérales (Anderson *et al.*, 1997).

2.4.3.5 Toxicité pour la fonction de reproduction et le développement

On n'a retrouvé peu de données sur les effets du butadiène sur la capacité de reproduction. L'exposition à jusqu'à 1 300 ppm (2 876 mg/m³) pendant cinq jours n'a pas diminué la capacité reproductive des souris mâles (102/E1 × C3H/E1)F_1, d'après les pourcentages d'accouplement réussis avec des femelles non exposées et les ovocytes de la métaphase I non fécondés (Pacchierotti *et al.*, 1998a). De même, la fréquence des accouplements et le taux de gravidité n'ont pas diminué dans les études de la létalité dominante chez les souris et les rats (Anderson *et al.*, 1993, 1998; BIBRA International, 1996a, 1996b; Brinkworth *et al.*, 1998). La documentation sur une étude antérieure avec des rats, des cochons d'Inde et des lapins est trop limitée pour autoriser l'évaluation (Carpenter *et al.*, 1944).

Les organes reproducteurs ont constamment été les cibles d'effets non néoplasiques provoqués par le butadiène au cours des études subchroniques et à long terme effectuées chez des souris B6C3F_1, mais non chez les rats Sprague-Dawley, bien que les tumeurs provoquées par le butadiène dans les organes reproducteurs aient été observées chez

les deux espèces. L'atrophie ovarienne et une baisse de poids ont été observées chez les souris exposées à 1 000 ppm (2 212 mg/m³, la seule concentration éprouvée) pendant 13 semaines (Bevan *et al.*, 1996). Dans l'essai biologique d'une durée de deux ans effectué par le NTP, on a observé une augmentation significative de l'incidence de l'atrophie ovarienne chez les femelles exposées pendant jusqu'à deux ans à toutes les concentrations éprouvées (c'est-à-dire à partir de 6,25 ppm [13,8 mg/m³]); l'incidence et la gravité de cette lésion ont augmenté proportionnellement à l'exposition. L'atrophie ovarienne a également été observée chez les sujets sacrifiés à 9 et à 15 mois, pendant l'expérience, et exposés aux concentrations supérieures (≥ 200 et ≥ 62,5 ppm [≥ 442 et ≥ 138 mg/m³], respectivement). Fait caractéristique, les ovaires atrophiés ne renfermaient aucune trace d'ovocytes, de follicules, ou de corps jaunes. On a signalé à partir de 62,5 et de 200 ppm (≥ 138 et ≥ 442 mg/m³) l'angiectasie et l'hyperplasie de l'épithélium germinal des ovaires, respectivement, après deux années d'exposition. On a aussi observé une atrophie de l'utérus aux concentrations de 200 ppm (442 mg/m³) ou plus. La survie a diminué à partir de 20 ppm (≥ 44,2 mg/m³), principalement en raison des lésions néoplasiques survenues en plusieurs sièges, y compris les ovaires (Melnick *et al.*, 1990; NTP, 1993).

On a observé, chez des souris $B6C3F_1$ exposées à des concentrations d'au moins 200 ppm (442 mg/m³) pendant deux ans ou à des concentrations maximales pendant un laps de temps plus court (NTP, 1993; Bevan *et al.*, 1996), des effets sur les testicules, notamment la réduction de leur masse, leur dégénérescence ou leur atrophie. On a observé chez des souris $(102/E1 \times C3H/E1)F_1$, 21 jours après 5 jours d'exposition à au moins 130 ppm (≥ 288 mg/m³), des effets cytotoxiques sur les spermatogonies en train de se différencier; on a observé chez les souris exposées à 1 300 ppm (2 876 mg/m³) [Pacchierotti *et al.*, 1998a] une diminution des spermatides allongés.

On n'a observé aucun effet non néoplasique dans les organes reproducteurs des rats Sprague-Dawley mâles ou femelles exposés jusqu'à 8 000 ppm (17 696 mg/m³) de butadiène pendant deux ans (Hazleton Laboratories Europe Ltd., 1981a; Owen *et al.*, 1987).

Les métabolites mono- et diépoxydique du butadiène ont été toxiques pour les ovaires (déplétion des petits follicules et des follicules en croissance) et ils ont alkylé les macromolécules des ovaires des souris $B6C3F_1$ exposées à répétition par des injections intrapéritonéales. Par contraste, on a observé des effets dans les ovaires des rates Sprague-Dawley uniquement chez les sujets exposés au diépoxyde à des doses supérieures aux doses actives chez les souris (Doerr *et al.*, 1996). Comme les études de la relation entre la structure et l'activité (avec le 4-vinylcyclohexène et plusieurs de ses analogues, le monoépoxyde et le diépoxyde de butadiène, l'époxybutane et l'isoprène) indiquent que les composés ne formant que des monoépoxydes ne sont pas toxiques pour les ovaires (Doerr *et al.*, 1995), il semble que la conversion en diépoxyde bifonctionnel soit nécessaire pour provoquer ces effets. Une seule injection intrapéritonéale de DEB a réduit les diverses populations de cellules testiculaires et provoqué des changements morphologiques dans l'épithélium des tubules séminifères des souris $B6C3F_1$ mâles (Spano *et al.*, 1996).

On a retrouvé peu d'études de la capacité du butadiène d'influer sur le développement. On ne possède pas de preuve de tératogénicité après exposition de souris CD-1 gravides à jusqu'à 1 000 ppm (2 212 mg/m³) de butadiène aux journées 6 à 15 de la gestation, bien que l'on ait observé, à partir de 200 ppm (442 mg/m³), une toxicité pour les mères (baisse du gain pondéral) et les fœtus (poids réduit et anomalies squelettiques) et une légère réduction du poids des fœtus mâles à 40 ppm (88 mg/m³), laquelle est d'une signification biologique douteuse (Hackett *et al.*, 1987b; Morrissey *et al.*, 1990). Chez les rates Sprague-Dawley exposées à 8 000 ppm (17 696 mg/m³) de butadiène au cours des journées 6 à 15 de gestation, l'incidence des

anomalies « majeures » du crâne, de la colonne vertébrale, du sternum, des os longs et des côtes a augmenté. On a observé à 200 et à 1 000 ppm (442 et 2 212 mg/m³) des anomalies que l'on croit associées à un retard de la croissance des embryons. On a observé dans tous les groupes exposés une toxicité pour les mères (baisse du gain pondéral ou perte de poids) [Hazleton Laboratories Europe Ltd., 1981b, 1982]. Cependant, on n'a pas observé de toxicité pour le développement chez des rates Sprague-Dawley exposées à jusqu'à 1 000 ppm (2 212 mg/m³) de butadiène, également au cours des journées 6 à 15 de la gestation, bien que l'on ait observé une toxicité pour les mères (baisse du gain pondéral) à la concentration maximale (Hackett *et al.*, 1987a; Morrissey *et al.*, 1990).

Si on a observé des signes d'une tératogénicité agissant par l'entremise des souris mâles CD-1 ayant été exposées 10 semaines à 12,5 ppm (27,7 mg/m³) de butadiène puis ayant été accouplées avec des femelles non exposées (Anderson *et al.*, 1993), on n'a cependant pas observé plus de malformations dans la répétition de l'étude à 12,5 et à 125 ppm (27,7 et 277 mg/m³) [Brinkworth *et al.*, 1998]. D'après les auteurs, ces résultats contradictoires peuvent découler du fait que la signification statistique de la première étude soit due à l'absence d'anomalies chez les témoins (contre un taux de 2,5 % chez les sujets exposés), tandis que l'on a observé un faible taux d'anomalies chez les souris exposées et témoins dans l'étude complémentaire. De même, le nombre d'anomalies fœtales chez les souris CD-1 n'a pas augmenté après exposition des pères à des concentrations de jusqu'à 6 250 ppm (13 825 mg/m³) de butadiène pendant 6 h (Anderson *et al.*, 1993) ou à des concentrations de jusqu'à 130 ppm (288 mg/m³) pendant 4 semaines (BIBRA International, 1996a), bien que l'on ait noté, dans la dernière étude, que certaines femelles puissent avoir été sacrifiées trop tôt pour que l'on pût déceler des anomalies chez elles. Aucune tératogénicité n'a agi par l'entremise des mâles chez la descendance de rats Sprague-Dawley mâles exposés 10 semaines à des concentrations pouvant atteindre 1 250 ppm (2 765 mg/m³) de butadiène, puis ayant été accouplés avec des femelles non exposées (BIBRA International, 1996b).

2.4.3.6 Immunotoxicité

Bien que le système hématopoïétique soit une cible de la toxicité provoquée par le butadiène, on n'a observé sur la fonction du système immunitaire aucun effet d'importance biologique dans la seule étude pertinente retrouvée, dans laquelle des souris $B6C3F_1$ avaient été exposées à 1 250 ppm (2 765 mg/m³) de butadiène pendant jusqu'à 24 semaines, bien que l'on ait aussi constaté une baisse de la cellularité et des cellules formant plaques de même que des modifications histopathologiques dans la rate (Thurmond *et al.*, 1986).

2.4.4 Êtres humains

2.4.4.1 Études cliniques

La seule étude clinique retrouvée (Carpenter *et al.*, 1944) ne convient pas à l'évaluation des effets possibles du butadiène chez l'être humain.

2.4.4.2 Cancérogénicité

La cancérogénicité du butadiène a été étudiée chez plusieurs populations de travailleurs exposées professionnellement à la substance au cours de sa fabrication ou de son utilisation. Bien que la plupart de ces études soient limitées par la rareté des antécédents de la surveillance, il existe des preuves d'une association entre l'exposition professionnelle au butadiène dans l'industrie du caoutchouc styrène-butadiène et une surmortalité par la leucémie, ainsi qu'une preuve plus faible d'association du lymphosarcome[1] chez les travailleurs des usines de butadiène monomère. Le tableau 5 résume les mesures du risque de cancers lymphohématopoïétiques.

[1] Dans le présent rapport, on utilise la terminologie des cancers du système lymphohématopoïétique qu'utilisent les auteurs de chaque étude dont on fait le compte rendu.

Dans l'actualisation la plus récente de la plus nombreuse des cohortes de travailleurs masculins (n = 2 795) de l'usine de butadiène monomère de Port Neches, au Texas (Divine et Hartman, 1996), la mortalité due au cancer lymphohématopoïétique était significativement élevée (TSM[2] = 147; *i.c.* à 95 % = 106–198), en grande partie du fait de l'augmentation non significative du nombre de décès attribuables au lymphosarcome et au réticulosarcome (TSM = 191; *i.c.* à 95 % = 87–364), d'après 9 cas. Cependant, il n'y avait pas de corrélation avec la durée de l'emploi (TSM de 261, de 182 et de 79, pour moins de 5, 5 à 19 et plus de 20 années d'emploi, respectivement, d'après 6, 2 et 1 cas). La surmortalité maximale a été observée chez les hommes d'abord employés pendant la Seconde Guerre mondiale (O = 7; TSM = 241; *i.c.* à 95 % = 97–497), au cours de laquelle les concentrations de butadiène sont susceptibles d'avoir été les plus fortes, bien qu'aucune donnée n'ait été présentée (Divine *et al.*, 1993). Lorsque l'on a subdivisé toute la cohorte d'après une mesure qualitative de l'exposition (d'après les antécédents d'emploi, des discussions et examens des classifications des employés à long terme et des enquêtes récentes sur les mesures d'hygiène industrielle), le TSM du lymphosarcome et du réticulosarcome était maximal (TSM = 249; *i.c.* à 95 % = 100–513) chez ceux dont les emplois comportaient une exposition « variée » au butadiène (c'est-à-dire le groupe potentiellement le plus exposé), bien que le nombre de cas dans chaque sous-groupe ait été petit et que seulement 1 des 7 cas de ce groupe ait été soumis à une exposition de plus de 10 ans. La mortalité due à la leucémie a aussi augmenté de façon non significative dans le groupe soumis à une exposition variée (TSM = 154; *i.c.* à 95 % = 77–275; d'après 11 cas, dont 10 avaient été employés moins de 10 ans), bien qu'une telle augmentation n'ait pas eu lieu dans l'ensemble de la cohorte (TSM = 113; *i.c.* à 95 % = 60–193). Cependant, les estimations de l'exposition cumulative n'étaient pas associées à une forme quelconque de cancer lymphohématopoïétique.

La mortalité due au lymphosarcome et au réticulosarcome a considérablement augmenté dans l'étude exposés/non exposés d'une cohorte plus petite de 364 travailleurs de deux usines de butadiène d'Union Carbide de Virginie-Occidentale, d'après 4 cas (TSM = 5,77; i.c. à 95 % = 1,57–14,8). Le risque était plus grand chez ceux qui avaient été employés au moins deux ans que chez ceux qui l'avaient été moins de deux ans (TSM de 8,27 et de 3,03, respectivement), bien que le nombre de cas dans chaque sous-groupe ait été très petit. On n'a observé aucune augmentation significative de la mortalité due à la leucémie ou à la leucémie aleucémique (rapport des cas observés aux cas prévus = 2/1,62). Cependant, aucune donnée de surveillance n'était disponible pour évaluer l'exposition de chaque membre de la cohorte (E.M. Ward *et al.*, 1995, 1996). Dans la seule autre étude de travailleurs d'une usine de fabrication de monomère, la mortalité due au cancer du système lymphohématopoïétique était nulle; cependant, la taille de la cohorte (n = 614) et la durée de son suivi n'étaient pas suffisantes pour déceler un excès de moins du quintuple des risques attribuables aux cancers lymphohématopoïétiques (Cowles *et al.*, 1994).

Plusieurs études ont porté sur les travailleurs d'usines de caoutchouc synthétique d'Amérique du Nord ayant été exposés au butadiène de même qu'au styrène et à d'autres substances. Jusqu'ici, l'étude la plus vaste et la plus complète a englobé 15 649 travailleurs de huit usines de caoutchouc styrène-butadiène d'Amérique du Nord (Delzell *et al.*, 1995). On met ici en relief les résultats de cette étude et on envisage de les utiliser à la place de résultats d'enquêtes antérieures, en raison du chevauchement considérable des populations des cohortes des études antérieures (c'est-à-dire que 14 869 de ces sujets avaient été employés dans l'une des deux usines étudiées antérieurement par Meinhardt *et al.* [1982] ou dans sept des huit usines examinées par Matanoski *et al.* [1990, 1993] et Santos-Burgoa *et al.* [1992], bien qu'ils aient été employés pendant différentes périodes

[2] Le TSM est présenté ici sous la forme utilisée par les auteurs des études, c'est-à-dire que TSM = rapport du nombre de cas observés au nombre de cas prévus ou rapport du nombre de cas observés au nombre de cas prévus × 100.

TABLEAU 5 Sommaire des mesures du risque de cancer du système lymphohématopoïétique dans les populations de travailleurs exposés au butadiène

Description de la cohorte	Taille de la cohorte	Nombre de cas	Exposition	Mesure du risque[1] (i.c. à 95 %)	Observations	Références
Leucémie						
Travailleurs du caoutchouc styrène-butadiène	15 649	48		TSM = 131 (97–174)	Le TSM était significatif chez certains sous-groupes; la tendance à l'accroissement des RR s'est maintenue lorsque l'on a effectué des corrections pour le styrène.	Delzell *et al.*, 1995
		7	0 ppm-années	RR = 1,0		
		14	> 0–19 ppm-années	RR = 1,4 (0,4–4,8)		
		18	20–99 ppm-années	RR = 2,3 (0,7–7,9)		
		7	100–199 ppm-années	RR = 2,6 (0,7–10,0)		
		5	≥ 200 ppm-années	RR = 4,2 (1,0–17,4)		
Fabricants de pneus	6 678	17		TSM = 126	Le RR pour plus de 5 années dans l'usine d'élastomères était de 3,9 (i.c. à 99,9 % = 2,6 à 8,0).	McMichael *et al.*, 1974, 1976
	1 482		> 2 années dans une usine d'élastomères	rapport du taux d'exposition = 2,9		
			> 5 années dans une usine d'élastomères	rapport du taux d'exposition = 3,7		
Travailleurs à la production du butadiène	2 795	13		TSM = 113 (60–193)	Aucune association entre la mesure qualitative de l'exposition cumulative et le risque de leucémie.	Divine et Hartman, 1996
			faible			
	996	3	variable	TSM = 67 (13–195)		
	1 874	11		TSM = 154 (77–275)		
Travailleurs à la production du butadiène	364	2		TSM = 123 (15–444)		E.M. Ward *et al.*, 1995, 1996
Lymphosarcomes						
Travailleurs du caoutchouc styrène-butadiène	15 649	11		TSM = 80 (40–144)	Chez les préposés à l'entretien, les TSM ont augmenté (O = 8; TSM = 192; i.c. à 95 % = 83–379) et les manœuvres (O = 3; TSM = 123; i.c. à 95 % = 25–359), mais non chez les travailleurs de la production ou ceux des laboratoires.	Delzell *et al.*, 1995

TABLEAU 5 (suite)

Description de la cohorte	Taille de la cohorte	Nombre de cas	Exposition	Mesure du risque[1] (i.c. à 95 %)	Observations	Références
Travailleurs à la production du butadiène	2 795	9		TSM = 191 (87–364)	Aucune association avec la durée d'emploi, d'après seulement 2 et 1 cas dans les deux catégories supérieures.	Divine et Hartman, 1996
		0	à la concentration de fond faible variable	TSM = 0 (0–591)		
		2		TSM = 109 (12–395)		
		7		TSM = 249 (100–513)		
Travailleurs à la production du butadiène	364	4		TSM = 577 (157–1 480)	Tendance reliée à la durée d'emploi, après dichotomisation à 2 ans.	E.M. Ward *et al.*, 1995, 1996
		1	< 2 années	TSM = 303		
		3	≥ 2 années	TSM = 827 ($p < 0,05$)		

[1] TSM = rapport des cas observés aux cas prévus × 100.

[Delzell *et al.* (1995) ont ajouté plusieurs années de suivi] et choisis à l'aide de critères différents d'inclusion)[3]. On a calculé les estimations de l'exposition cumulative et de la fréquence de l'exposition maximale pour les travailleurs de six des huit usines, d'après les antécédents professionnels complets de 97 % de ces employés, d'après l'information (documents accessibles, enquêtes et entrevues superficielles avec des employés aux longs états de service, des ingénieurs d'usine et des contremaîtres) sur les procédés et d'après les conditions existant dans les usines, puis on les a comparées aux données de surveillance d'enquêtes menées depuis la fin des années 1970.

Dans la cohorte globale, la mortalité due à la leucémie, qui était d'une signification statistique marginale, d'après 48 cas (TSM = 131; *i.c.* à 95 % = 97–174) a augmenté; cette surmortalité concernait principalement les travailleurs qui avaient donné au moins 10 ans de service et qui avaient été embauchés au moins 20 ans auparavant (O = 29; TSM = 201; *i.c.* à 95 % = 134–288). De même, une surmortalité notable a été imputable à la leucémie chez les travailleurs ayant déjà été payés à l'heure, dont les emplois étaient les plus susceptibles de les avoir exposés au butadiène (O = 45; TSM = 143; *i.c.* à 95 % = 104–191), ce qui concernait, une fois encore, les travailleurs aux plus longs états de service et les plus anciennement embauchés et plus les noirs que les blancs de ce sous-groupe. Le TSM de la leucémie a également augmenté avec la durée d'emploi pour les travailleurs payés à l'heure. Lorsque l'on examine les chiffres par type d'emploi, le nombre de décès dus à la leucémie s'accroît considérablement chez les travailleurs de production (O = 22; TSM = 159; *i.c.* à 95 % = 100–241), manœuvres (O = 16; TSM = 195; *i.c.* à 95 % = 112–317; chez les travailleurs noirs surtout), laborantins (O = 12; TSM = 462; *i.c.* à 95 % = 238–806) et travailleurs noirs d'autres opérations (O = 3; TSM = 680; *i.c.* à 95 % = 137–1 986); aucune augmentation significative n'a été observée chez les préposés à l'entretien (O = 13; TSM = 107; *i.c.* à 95 % = 57–184). De même, les TSM du lymphosarcome

[3] Il n'est pas possible de déterminer avec certitude la taille de la population de ces études antérieures qui n'a pas été incorporée dans l'étude postérieure de Delzell *et al.* (1995). Ces derniers n'ont pas examiné l'une des petites usines, d'environ 600 travailleurs, qui faisait partie de la cohorte de Matanoski *et al.* (1990, 1993).

augmentent de façon non significative chez les préposés à l'entretien (O = 8; TSM = 192; *i.c.* à 95 % = 83–379) et les manœuvres (O = 3; TSM = 123; *i.c.* à 95 % = 25–359), tandis que la mortalité due au lymphosarcome n'augmente pas chez les travailleurs de production ou les laborantins. Lorsque l'on a pris en considération chaque usine séparément, les augmentations de la mortalité due à la leucémie étaient statistiquement non significatives dans la plupart des usines (mais pas toutes) [les TSM variaient de 72 à 780, à l'exclusion des groupes dans lesquels aucun cas n'avait été observé et dans lesquels on s'attendait à moins d'un cas]; le nombre de cas observés de lymphosarcomes était trop faible pour permettre de formuler des conclusions significatives concernant la mortalité dans chacune des usines.

Les régressions ont montré que la mortalité due à la leucémie augmentait avec l'exposition cumulative au butadiène, le risque relatif (RR) correspondant aux catégories d'exposition de 0, de plus de 0 à 19, de 20 à 99, de 100 à 199 et de 200 ppm-années et plus était de 1,0, 1,4, 2,3, 2,6 et 4,2, respectivement (dans les cas où la leucémie était considérée comme la cause profonde de la mortalité). Les preuves d'une association avec l'exposition cumulative aux concentrations maximales de butadiène étaient seulement limitées. Les auteurs ont également examiné l'influence possible de l'exposition au styrène ou au benzène sur la mortalité et ils ont déterminé que la tendance de l'augmentation du risque en fonction de l'augmentation de l'exposition cumulative au styrène était moins prononcée, tandis que l'exposition au benzène a été considérée comme trop peu fréquente (peu de sujets ont été exposés à la substance) et trop faible pour être un facteur de confusion. D'après les régressions, l'exposition cumulative au butadiène et les lymphomes non hodgkiniens n'étaient pas associés.

D'après les résultats de cette étude, Delzell *et al.* (1995) concluent à une relation entre l'emploi dans l'industrie du styrène-butadiène et la leucémie, le risque accru de leucémie étant des plus fortement associés à une exposition au butadiène ou au butadiène et au styrène combinés (bien que l'association avec le butadiène subsiste après que l'on a tenu compte de l'exposition au styrène au moyen de groupes témoins). Les données n'étaient pas suffisantes pour qu'on en tire des conclusions fermes concernant une association avec une forme précise de leucémie.

Dans une étude ultérieure, au cours de laquelle Delzell *et al.* (1996) ont tenté de mieux définir l'exposition de cette cohorte aux concentrations maximales de butadiène, le RR de leucémie a augmenté en proportion du nombre annuel moyen de maximums auxquels les travailleurs étaient exposés (RR de 1,0, 2,3 et 3,1) de même que, encore une fois, en proportion de l'exposition cumulative au butadiène (RR de 1,0, 1,1, 2,0, 2,4 et 4,6). Le risque de leucémie a aussi augmenté avec la durée d'emploi dans les secteurs où il existe une exposition « certaine » aux maximums de concentration (RR de 1,0, 2,3 et 2,7) et dans les secteurs où l'on a observé des TSM élevés dans les analyses antérieures (RR de 1,0, 1,9 et 3,1). Les auteurs ont noté l'impossibilité de distinguer les rôles des maximums estimatifs ou de l'exposition cumulative.

On a peaufiné les estimations de l'exposition des travailleurs d'une des usines englobées dans l'enquête de Delzell *et al.* (1995), grâce à une recherche plus poussée sur les conditions antérieures (Macaluso *et al.*, 1997). Bien qu'elles aient peu modifié le classement des divers travailleurs (exposés ou non exposés), les estimations révisées de l'exposition cumulative au butadiène de nombreux groupes professionnels allaient généralement dans le sens d'une augmentation (du simple au double ou au triple) des estimations d'origine; l'augmentation la plus considérable (d'un ordre de grandeur) a concerné les tâches des manœuvres non qualifiés au cours des années 1950 et 1960. Le rapport n'a pas précisé si le classement des estimations de l'exposition cumulative avait été modifié (bien qu'il soit probable qu'il n'a pas changé; Gerin et Siemiatycki, 1998). L'exposition estimative aux concentrations maximales de butadiène ou

l'exposition cumulative au styrène ont peu changé. Ces estimations révisées de l'exposition n'ont pas encore été intégrées dans les analyses de la mortalité due au cancer.

Sathiakumar *et al.* (1998) ont réexaminé la mortalité de cette cohorte, en se fondant sur la terminologie actuellement reçue des cancers lymphohématopoïétiques (autres que la leucémie). Ils n'ont pas compté d'augmentation significative de la mortalité dans l'ensemble de la cohorte qui serait due à des lymphomes non hodgkiniens, à la maladie de Hodgkin, aux myélomes multiples ou aux cancers d'autres tissus lymphatiques, ni d'association entre la mortalité due à ces causes et la durée d'exposition ainsi que l'année d'embauche. De même, la mortalité due à ces causes n'était pas associée à aucun groupe de procédés; cependant, les auteurs ont fait observer qu'une association relative aux lymphomes non hodgkiniens peut être masquée par l'éventuelle évolution, dans certains cas, de ces lymphomes en leucémie, cette dernière forme étant celle que l'on inscrit sur le certificat de décès.

Une association entre l'exposition au butadiène et la leucémie ainsi que la maladie de Hodgkin a aussi été observée dans une étude indépendante de 58 cas/témoins emboîtés de cancers lymphohématopoïétiques d'une cohorte de travailleurs du caoutchouc styrène-butadiène (provenant d'un grand nombre des mêmes usines étudiées par Delzell *et al.*, [1995]), où l'exposition a été calculée d'après des analyses de données obtenues au cours des 15 à 20 dernières années d'exploitation (Matanoski *et al.*, 1997).

Irons et Pyatt (1998) ont relevé la concordance entre le potentiel d'exposition au dyméthyldithiocarbamate (que l'on emploie dans l'industrie du caoutchouc styrène-butadiène pour arrêter la polymérisation) et la mortalité due à la leucémie des travailleurs de divers procédés. Cependant, bien que la plausibilité biologique d'une association soit reconnue (puisque le dyméthyldithiocarbamate est un puissant inhibiteur de la réaction clonogénique chez les cellules CD34+ de la moelle osseuse des humains), il est actuellement impossible de tirer de conclusions concernant son rôle éventuel dans les augmentations observées de la mortalité due à la leucémie, vu l'absence actuelle de quantification de l'exposition à cette substance dans les usines examinées et l'absence de données sur son pouvoir leucémigène.

Dans les publications, on a retrouvé d'autres études épidémiologiques de populations professionnelles exposées au butadiène (McMichael *et al.*, 1974, 1976; Andjelkovich *et al.*, 1976, 1977; Linet *et al.*, 1987; Siemiatycki, 1991; Bond *et al.*, 1992; Downs *et al.*, 1993). Cependant, en raison des limites de ces études (notamment le petit nombre de cas observés et prévus de cancers lymphohématopoïétiques ou du manque de caractérisation de l'exposition), celles-ci sont peu utiles à l'évaluation de l'association entre l'exposition au butadiène et ces formes de cancers.

Dans ces études, on n'a observé de façon constante aucun accroissement significatif de la mortalité due aux cancers autres que ceux du système lymphohématopoïétique.

2.4.4.3 Effets non néoplasiques

La mortalité due à toutes les causes était semblable ou significativement inférieure à celle à laquelle on s'attend dans toutes les cohortes importantes de travailleurs susceptibles d'être exposés au butadiène. Bien que l'on ait observé dans certains sous-groupes de travailleurs de certaines de ces cohortes (McMichael *et al.*, 1974, 1976; Matanoski *et al.*, 1990; Delzell *et al.*, 1995) une mortalité accrue due aux cardiopathies artérioscléreuses ou ischémiques ou aux maladies circulatoires en général, l'association possible avec l'exposition au butadiène n'a pas été examinée à fond.

La morbidité ou divers paramètres hématologiques entre 438 travailleurs exposés à des concentrations moyennes de butadiène

allant jusqu'à 10 ppm (22 mg/m^3) [avec une concentration moyenne maximale pondérée dans le temps de 143 ppm (316 mg/m^3)] et 2 600 travailleurs non exposés d'une usine de butadiène du Texas différaient peu (Cowles *et al.*, 1994). Cependant, Checkoway et Williams (1982) ont observé, dans les paramètres hématologiques, des changements qui correspondaient à des dépressions de la moelle osseuse, chez 8 travailleurs exposés à de fortes concentrations de butadiène (jusqu'à environ 53 ppm [117 mg/m^3]), relativement à 145 travailleurs exposés à des concentrations beaucoup plus faibles (c'est-à-dire < 1 ppm [< 2,2 mg/m^3]).

2.4.4.4 Génotoxicité

La génotoxicité potentielle du butadiène a récemment fait l'objet de plusieurs études qui ont porté sur des groupes de travailleurs exposés, de l'industrie du butadiène, du caoutchouc styrène-butadiène ou du polybutadiène. Même si les données disponibles jusqu'à ce jour ne sont pas toutes en harmonie les unes avec les autres, elles montrent d'une certaine façon que l'exposition au butadiène déclenche des effets génétiques chez les populations professionnellement exposées et que la sensibilité au déclenchement de ces effets est reliée au polymorphisme génétique des enzymes participant au métabolisme du butadiène, plus particulièrement de celles de la catégorie des glutathion-S-transférases. Les résultats de plusieurs études *in vitro* des lymphocytes humains ont montré que la sensibilité aux échanges de chromatides sœurs et à l'apparition de micronoyaux provoqués par le DEB est associée à la présence ou à l'absence d'une délétion homozygote du gène *GSTT1*, qui code le GSTθ (Kelsey *et al.*, 1995; Norppa *et al.*, 1995; Wiencke *et al.*, 1995; Landi *et al.*, 1996; Pelin *et al.*, 1996; Vlachodimitropoulos *et al.*, 1997). De même, la sensibilité aux échanges de chromatides sœurs provoquée par l'EB semble reliée au génotype *GSTM1*, qui code le GSTμ (Wiencke et Kelsey, 1993; Uuskula *et al.*, 1995) et, peut-être aussi, au génotype *GSTT1* des individus *GSTM1*-nuls (Bernardini *et al.*, 1998). Cependant, la sensibilité aux échanges de chromatides sœurs provoquée par l'EBdiol différait peu entre les individus avec et sans délétion des gènes *GSTT1* ou *GSTM1* (Bernardini *et al.*, 1996).

Bien que l'on n'ait pas observé, par rapport aux témoins, d'accroissement de la fréquence des échanges de chromatides sœurs, des aberrations chromosomiques ou des micronoyaux, dans les études antérieures des travailleurs des usines de butadiène du Portugal et de la République tchèque (Sorsa *et al.*, 1994, 1996b), on a obtenu des résultats positifs pour les aberrations chromosomiques et les échanges de chromatides sœurs dans l'étude la plus récente des travailleurs tchèques (Tates *et al.*, 1996; Srám *et al.*, 1998). Lorsque l'on a tenu compte du génotype, la fréquence des aberrations chromosomiques chez les sujets exposés et témoins des deux usines, qui ne possédaient pas le gène *GSTT1*, a augmenté significativement (Sorsa *et al.*, 1996a).

On a observé une fréquence accrue des mutants *hprt*$^-$ des lymphocytes du sang périphérique, dans deux études auprès de travailleurs exposés d'une usine de butadiène du Texas (Legator *et al.*, 1993; Ward *et al.*, 1994; Au *et al.*, 1995) et dans les résultats préliminaires d'une étude auprès de travailleurs du secteur du caoutchouc styrène-butadiène de la même région (J.B. Ward *et al.*, 1996; Ward, 1997a). Bien que les analyses par génotype ne soient pas encore disponibles, on a noté que les fréquences maximales des variants *hprt*$^-$ se présentaient chez un individu qui était *GSTT1*-nul. Par contraste avec les observations faites dans les usines du Texas, toutefois, on n'a observé aucune augmentation de la fréquence des mutants *hprt* chez les travailleurs exposés à des concentrations semblables de butadiène dans l'usine de monomère de la République tchèque (Tates *et al.*, 1996) ou dans la population des travailleurs du secteur du polybutadiène en Chine (Hayes *et al.*, 1996) [aucun renseignement sur le génotype n'a été présenté]. Ces enquêtes ont fait appel à

différentes méthodes d'analyse (autoradiographie par opposition aux tests de clones), ce qui peut expliquer l'écart entre les résultats; en outre, des différences d'ordre professionnel, dans les degrés d'exposition, l'âge, le tabagisme ou d'autres facteurs reliés au mode de vie peuvent avoir contribué aux écarts. La recherche en cours (y compris la détermination des génotypes) pourra expliquer les écarts dans les résultats.

On a aussi observé une réduction de la capacité d'autoréparation de l'ADN chez les lymphocytes du sang périphérique de travailleurs exposés des usines de monomère et de caoutchouc styrène-butadiène du Texas, dans une détermination par provocation par les rayons γ et par un essai de réactivation des cellules hôtes par la chloramphénicol-acétyl-transférase (CAT) [Hallberg *et al.*, 1997; Ward, 1997b]. Cependant, la différence entre les travailleurs exposés et non exposés au monomère, dans la réaction à la provocation, a cessé d'être significative après que l'on eut réduit les concentrations ambiantes dans l'usine. De même, l'effet sur la capacité d'autoréparation de l'ADN des travailleurs des usines de caoutchouc styrène-butadiène a diminué lorsque l'on a pris en considération uniquement les non-fumeurs.

La détection de l'ADN alkylé (le même adduit que celui qui avait été décelé dans le foie de souris et de rats exposés au butadiène; Jelitto *et al.*, 1989; Koivisto *et al.*, 1997) dans l'urine d'un travailleur exposé (Peltonen *et al.*, 1993) donne aussi une indication sur l'interaction du butadiène ou de ses métabolites avec le matériel génétique humain.

2.4.5 *Effets atmosphériques abiotiques*

On a examiné le potentiel de contribution du butadiène à la destruction de l'ozone stratosphérique, aux changements climatiques ou à la formation d'ozone troposphérique.

Comme le butadiène n'est pas halogéné, son potentiel de destruction d'ozone (PDO) est nul, et il ne contribue pas à la destruction de l'ozone stratosphérique (Bunce, 1996).

Les gaz qui participent aux changements climatiques absorbent fortement le rayonnement infrarouge aux longueurs d'ondes situées entre 7 et 13 µm, ce qui leur permet de capter le rayonnement thermique terrestre puis de le réémettre (Wang *et al.*, 1976; Ramanathan *et al.*, 1985). On a effectué les calculs les plus pessimistes pour déterminer le potentiel de changements climatiques du butadiène (Bunce, 1996), en posant qu'il avait la même capacité d'absorption du rayonnement infrarouge que le composé de référence CFC-11. On a calculé que son potentiel de réchauffement de la planète (PRP) était de $2{,}5 \times 10^{-5}$ (alors que celui du CFC-11 est de 1), d'après la formule suivante :

$$PRP = (t_{butadiène}/t_{CFC\text{-}11}) \times (M_{CFC\text{-}11}/M_{butadiène}) \times (S_{butadiène}/S_{CFC\text{-}11})$$

où :

- $t_{butadiène}$ est la durée de vie du butadiène ($5{,}9 \times 10^{-4}$ ans),
- $t_{CFC\text{-}11}$ est la durée de vie du CFC-11 (60 ans),
- $M_{CFC\text{-}11}$ est le poids moléculaire du CFC-11 (137,5 g/mole),
- $M_{butadiène}$ est le poids moléculaire du butadiène (54g/mole),
- $S_{butadiène}$ est l'intensité de l'absorption du rayonnement infrarouge par le butadiène ($2\,389$ cm$^{-2} \cdot$ atm^{-1}, par défaut),
- $S_{CFC\text{-}11}$ est l'intensité de l'absorption du rayonnement infrarouge par le CFC-11 ($2\,389$ cm$^{-2} \cdot$ atm^{-1}).

Comme cette estimation du PRP est très inférieure à 1 % de celle du composé de référence, le butadiène n'est pas considéré comme contribuant aux changements climatiques (Bunce, 1996).

La contribution des composés organiques volatils à la formation d'ozone troposphérique et à la formation consécutive de smog est un processus complexe qui a fait l'objet de nombreuses études. Les termes réactivité, réactivité progressive ou potentiel de création d'ozone photochimique dénotent la capacité d'un composé organique présent dans l'atmosphère d'influer sur la formation d'ozone

(Paraskevopoulos *et al.*, 1995). L'estimation de la réactivité d'une substance dépend de la définition et de la méthode de calcul de la réactivité, du rapport COV/NO_x, de l'âge de la masse d'air, des mécanismes chimiques que comprend le modèle, de la composition chimique du mélange d'hydrocarbures où les COV sont rejetés, des conditions géographiques et météorologiques du bassin atmosphérique d'intérêt (y compris la température ainsi que l'intensité et la qualité de la lumière), et de la dilution (Paraskevopoulos *et al.*, 1995).

Le potentiel de création d'ozone photochimique (PCOP) est l'un des simples indicateurs de la contribution possible d'un composé organique à la formation d'ozone troposphérique; il est basé sur la vitesse de réaction de la substance avec le radical hydroxyle relativement à l'éthène (CUE, 1005). Pour l'éthène, une substance chimique qui est jugée importante dans la formation de l'ozone, la valeur du PCOP a été fixée à 100. On a calculé que le PCOP du butadiène était de 407 comparativement à l'éthène en utilisant l'équation suivante (Bunce, 1996) :

$$PCOP = (k_{butadiène}/k_{éthène}) \times (M_{éthène}/M_{butadiène}) \times 100$$

où :

- $k_{butadiène}$ est la constante de vitesse de la réaction du butadiène avec les radicaux OH ($6{,}68 \times 10^{-11}$ cm^3/mole par seconde),
- $k_{éthène}$ est la constante de vitesse de la réaction de l'éthène avec les radicaux OH ($8{,}5 \times 10^{-12}$ cm^3/mole par seconde),
- $M_{éthène}$ est le poids moléculaire de l'éthène (28,1 g/mole), et
- $M_{butadiène}$ est le poids moléculaire du butadiène (54 g/mole).

En raison de sa forte réactivité, le butadiène sera particulièrement important pour la formation d'ozone photochimique à proximité de ses sources de rejet. À mesure qu'il s'éloigne de ces sources, le butadiène réagit à la fois avec les radicaux hydroxyle et l'ozone pour donner des produits, comme le formaldéhyde, qui contribuent aussi à la formation photochimique d'ozone.

Diverses valeurs publiées concernant la réactivité du butadiène et de certains autres COV sont présentées par Paraskevopoulos *et al.* (1995). L'utilisation d'une échelle de la réactivité progressive maximale (RPM) a été jugée optimale par Carter (1995) lorsqu'elle était appliquée à la grande variété de conditions dans lesquelles l'ozone est sensible aux COV, et elle résiste assez bien aux choix de scénarios servant à son calcul.

Récemment, le butadiène a été l'un des composés organiques volatils identifiés lors de l'Évaluation scientifiques des NO_x et des COV au Canada en 1996, dans le cadre du Programme scientifique multipartite sur les NO_x et les COV (Dann et Summers, 1997). Des mesures effectuées dans l'atmosphère de neuf sites urbains et suburbains du Canada de juin à août, pendant la période de 1989 à 1993, ont permis de classer le butadiène au 60e rang pour l'abondance, des hydrocarbures non méthaniques et des composés carbonylés. Compte tenu de ces mesures et de la RPM de cette substance, qui est de 10 moles d'ozone par mole de carbone, le butadiène représente environ 0,9 % de la réactivité totale du carbone organique volatil et occupe le 26e rang pour la réactivité totale du carbone organique volatil, qui est une mesure de la capacité des composés organiques à contribuer à la formation d'ozone.

Par conséquent, en raison de sa forte réactivité et des concentrations modérées de cette substance que l'on retrouve au Canada, le butadiène joue un rôle dans la formation photochimique d'ozone troposphérique.

3.0 ÉVALUATION DU CARACTÈRE « TOXIQUE » AU SENS DE LA LCPE 1999

3.1 LCPE 1999, 64*a*) : Environnement

L'évaluation du risque que pose une substance figurant sur la liste des substances d'intérêt prioritaire pour l'environnement se fonde sur les méthodes exposées dans Environnement Canada (1997a). L'analyse des voies d'exposition, puis la détermination du récepteur sensible servent à sélectionner les paramètres de mesure pour l'évaluation environnementale (p. ex., effets négatifs sur la reproduction d'espèces sensibles de poissons dans une communauté). Pour chaque paramètre, on choisit une valeur estimée de l'exposition (VEE) et on détermine une valeur estimée sans effet observé (VESEO), en divisant la valeur critique de la toxicité (VCT) par un coefficient. On calcule pour chacun des paramètres de l'évaluation un quotient prudent (ou très prudent) [VEE/VESEO], afin de déterminer s'il existe ou non un éventuel risque écologique au Canada. Si ces quotients sont inférieurs à un, on peut en conclure que la substance ne pose pas de risque important pour l'environnement, et l'évaluation du risque se termine là. Si, cependant, le quotient est supérieur à un, il faut procéder, pour ce paramètre, à une analyse dans laquelle on pose des hypothèses plus réalistes et on examine la probabilité et l'ampleur des effets. Dans le deuxième cas, on tient davantage compte des causes de variabilité et d'incertitude dans l'analyse du risque.

3.1.1 Paramètres de l'évaluation et de mesure

Le butadiène pénètre dans l'environnement canadien principalement à partir de sources naturelles et anthropiques de combustion, plus particulièrement par les gaz d'échappement ainsi qu'à la faveur des rejets industriels effectués sur place. Presque tous les rejets dans l'environnement se font dans l'atmosphère, les quantités rejetées dans l'eau et le sol étant très faibles.

Vu ses propriétés physico-chimiques, le butadiène subit diverses réactions de dégradation dans l'atmosphère. Rejeté dans l'eau ou le sol, il peut subir diverses réactions de dégradation biologique et physique. En outre, on peut s'attendre à ce qu'une grande partie du butadiène rejeté dans le sol se volatilise vers l'atmosphère. Le butadiène ne s'accumule pas et n'est persistant dans aucun milieu, même si les rejets continus des véhicules à moteur et d'autres sources de combustion peuvent exposer les organismes vivants de façon chronique.

D'après les sources et le devenir du butadiène dans le milieu ambiant, les organismes vivants devraient être exposés à ce composé principalement par l'air. L'exposition par l'eau et le sol est possible. Le butadiène, dont la bioaccumulation est nulle, devrait se retrouver en grande partie dans la phase gazeuse de l'atmosphère ou en solution dans l'eau. C'est pourquoi la caractérisation du risque pour l'environnement devrait se concentrer sur les organismes terrestres et aquatiques exposés directement au butadiène ambiant de l'air et de l'eau et sur les organismes du sol exposés à cette substance dans ce milieu.

3.1.1.1 Organismes aquatiques

Les données expérimentales sur la toxicité du butadiène pour les organismes aquatiques ne sont pas disponibles (voir la section 2.4.1). On possède des données modélisées sur les algues, un crustacé (expositions chronique et aiguë) et six poissons (expositions aiguë et chronique). On possède des données expérimentales sur les substances apparentées 1,3-pentadiène (algues, crustacés, poissons) et sur l'isoprène (poissons).

Les algues sont les producteurs primaires des systèmes aquatiques, constituant la base du réseau trophique de ce milieu, tandis que le zooplancton et les crustacés sont des consommateurs clés, eux-mêmes consommés par de nombreux invertébrés et vertébrés. Consommateurs, les poissons sont eux-mêmes dévorés par d'autres poissons, des oiseaux et des mammifères.

Bien qu'elles soient limitées, les études disponibles concernent donc un ensemble d'organismes de différents taxons et niches écologiques et elles sont considérées comme convenables pour l'évaluation des risques posés aux organismes aquatiques. La réaction la plus sensible à tous ces paramètres est considérée comme étant la VCT pour la caractérisation du risque des effets sur le milieu aquatique.

3.1.1.2 Organismes terrestres

On possède des données sur la toxicité du butadiène pour six végétaux terrestres (provenant d'essais) et un invertébré du sol (toxicité modélisée) [voir la section 2.4.1]. Les données concernant la faune vertébrée terrestre peuvent être obtenues de plusieurs études toxicologiques sur des mammifères (voir la section 2.4.3).

Les végétaux terrestres sont des producteurs primaires, qui fournissent nourriture et protection aux animaux et une couverture végétale au sol qui réduit l'érosion et les pertes d'humidité. Les invertébrés constituent un élément important de l'écosystème terrestre, en consommant la matière animale et végétale, tout en servant de nourriture aux autres animaux. Les vertébrés sont d'importants consommateurs dans la plupart des écosystèmes terrestres.

Bien que tout à fait limitées, les études toxicologiques que l'on a retrouvées portent donc sur différents taxons et différentes niches écologiques et elles sont considérées comme convenables pour l'évaluation des risques pour les organismes terrestres en vertu de scénarios d'exposition très prudents. Les réactions les plus sensibles des végétaux, des invertébrés et des vertébrés (à une exposition aiguë et chronique) serviront de VCT pour la caractérisation du risque d'effets terrestres.

3.1.2 Caractérisation du risque environnemental

3.1.2.1 Organismes aquatiques

La concentration estimative minimale associée à la toxicité du butadiène pour le milieu aquatique est de 2,2 mg/L (2 200 µg/L), d'après la CE_{50} après 16 jours pour la reproduction de *Daphnia*, modelisée par le rapport quantitatif entre la structure et l'activité; cette valeur sert de VCT. Pour calculer la VESEO, on a appliqué le coefficient de 100, choisi pour tenir compte de l'extrapolation des conditions de laboratoire à celles du terrain, de la variabilité inter- et intraspécifique, de l'extrapolation de la CE_{50} à une concentration sans effet et du fait que, bien qu'il existe des données sur la toxicité chronique et aiguë pour divers organismes aquatiques ainsi que des données corroborantes sur d'autres substances, toute l'information a été obtenue par modélisation (rapport structure/activité) plutôt que par des expériences. La VESEO ainsi calculée est comme suit :

$$\text{VESEO pour l'eau} = \frac{2\,200\ \mu g/L}{100}$$

$$= 22\ \mu g/L\ (0{,}022\ mg/L)$$

Comme on ne possède aucune donnée empirique sur les concentrations de butadiène dans les eaux ambiantes du Canada, l'évaluation s'est fondée sur des concentrations prévues. Dans le cas de l'emplacement industriel où on a signalé les concentrations atmosphériques maximales, la concentration à l'équilibre dans l'eau a été prédite comme étant de $9{,}3 \times 10^{-3}$ µg/L. Cette concentration peut servir de VEE, dans l'estimation de la probabilité de risque dans l'eau.

On peut ainsi calculer comme suit un quotient très prudent :

$$\text{Quotient pour l'eau} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{9{,}3 \times 1/0^{-3}\ \mu g/L}{22\ \mu g/L}$$

$$= 4{,}2 \times 10^{-4}$$

Comme le quotient très prudent est inférieur à l'unité, cette substance est peu susceptible de nuire aux populations d'organismes du milieu aquatique ambiant.

Sur le gros producteur et utilisateur de butadiène au Canada, on possède des données très nombreuses de surveillance des effluents. Les concentrations dans les effluents bruts, non dilués, sont presque toujours inférieures à la *l.d.* (2 839 échantillons analysés à la *l.d.* de 1 µg/L, et 789 analysés à la *l.d.* de 50 µg/L). Seulement deux échantillons d'effluents non dilués renfermaient des concentrations mesurables (80 et 130 µg/L) qui excédaient la VESEO. On peut donc s'attendre à ce que les risques pour les organismes des eaux réceptrices soient faibles.

3.1.2.2 Organismes terrestres

3.1.2.2.1 Végétaux

Les concentrations minimales de butadiène atmosphérique associées à la toxicité sont une CSEO après 21 jours de 22,1 mg/m³ et une CMEO après 21 jours de 221 mg/m³. Ces concentrations n'ont provoqué, respectivement, aucun effet chez le cotonnier, la tomate et le coleus et des effets légers chez le cotonnier et la tomate qui y ont été exposés pendant 21 jours.

On peut calculer à partir de la CMEO de 221 mg/m³ une VESEO pour les végétaux terrestres. On a appliqué à ce chiffre le coefficient de 100 pour tenir compte de l'extrapolation des conditions de laboratoire à celles du terrain, de la variabilité inter- et intraspécifique, de l'extrapolation à partir d'une CMEO à une concentration sans effet et du fait que, même si on possède des données pour plusieurs espèces végétales, une seule étude de laboratoire confirme ces effets. Cela donne une VESEO de :

$$\text{VESEO pour l'air} = \frac{221\ mg/m^3}{100}$$

$$= 2{,}21\ mg/m^3\ (\text{ou } 2\,210\ \mu g/m^3)$$

On pourrait obtenir une VESEO semblable en utilisant la concentration sans effet de 22,1 mg/m³ et en lui appliquant un coefficient de 10 (pas besoin d'extrapolation à une concentration sans effet).

Actuellement, la concentration maximale signalée ou prévue en phase gazeuse dans l'air extérieur au Canada est de 28 µg/m³ (signalée à proximité du principal producteur et utilisateur de butadiène).

On peut ainsi calculer comme suit un quotient très prudent :

$$\text{Quotient pour l'air} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{28\ \mu g/m^3}{2\,210\ \mu g/m^3}$$

$$= 1{,}3 \times 10^{-2}$$

Comme ce quotient très prudent est inférieur à l'unité, il est peu probable que le butadiène nuira aux populations de végétaux terrestres exposées à l'air ambiant.

3.1.2.2.2 Invertébrés du sol

La seule concentration connue sur la toxicité du butadiène pour le sol est de 335 mg/kg de sol sec, qui est la CL_{50} chronique après 14 jours pour les lombrics, valeur de la survie estimée à l'aide du rapport quantitatif entre la structure et l'activité. À ce chiffre, on a appliqué le coefficient de 1 000, choisi pour tenir compte de l'extrapolation des

conditions de laboratoire à celles du terrain, de la variabilité inter- et intraspécifique, de l'extrapolation d'une CL_{50} à une concentration sans effet et du fait qu'il existe une seule valeur connue, calculée par la méthode du rapport quantitatif entre la structure et l'activité. Cela donne la VESEO suivante :

$$\text{VESEO pour le sol} = \frac{335 \text{ mg/kg}}{1\,000}$$

$$= 0{,}335 \text{ mg/kg}$$

La concentration estimative maximale de butadiène dans le sol est de $7{,}5 \times 10^{-4}$ mg/kg (sec), ce qui donne un quotient très prudent qui se calcule comme suit :

$$\text{Quotient pour le sol} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{7{,}5 \times 10^{-4} \text{ mg/kg}}{0{,}335 \text{ mg/kg}}$$

$$= 2{,}2 \times 10^{-3}$$

Comme le quotient très prudent est inférieur à l'unité, la substance est peu susceptible de causer des effets nocifs dans les populations d'organismes du sol.

3.1.2.2.3 Faune mammalienne

Comme les concentrations de butadiène sont maximales dans les zones urbaines et autour des emplacements industriels, les organismes terrestres des milieux urbains sont considérés comme susceptibles d'être les plus exposés. Les petits mammifères tels que la souris sylvestre sont susceptibles d'être les plus exposés en raison de leur rythme respiratoire rapide et de leur métabolisme intense. Bien qu'aucune donnée n'ait été retrouvée sur les animaux sauvages, on possède des données sur les effets qui y suppléent, par exemple sur les mammifères de laboratoire.

Exposition aiguë

L'étude la plus sensible de la létalité consécutive à une seule exposition, que l'on a retrouvée parmi les études sur les mammifères de laboratoire était la CL_{50} par inhalation après deux heures, de 268 g/m^3, chez la souris (Shugaev, 1969) [256 g/m^3 pour une exposition de durée inconnue; Batinka, 1966]. Cette valeur servira de VCT pour l'exposition aiguë de la faune terrestre au butadiène atmosphérique. À cette valeur, on a appliqué le coefficient de 10, choisi pour tenir compte de l'extrapolation des conditions de laboratoire à celles du terrain, de la variabilité inter- et intraspécifique et de l'extrapolation d'une CL_{50} à une concentration sans effet. La VESEO ainsi calculée est comme suit :

$$\text{VESEO (aiguë)} = \frac{268 \text{ g/m}^3}{10}$$

$$= 26{,}8 \text{ g/m}^3$$

On calcule le quotient le plus prudent en divisant la VEE de 28 µg/m^3 (concentration atmosphérique maximale de butadiène mesurée au Canada) par la VESEO. Le quotient très prudent (aigu) qui en résulte est comme suit :

$$\text{Quotient (faune)} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{28 \text{ µg/m}^3}{26{,}8 \times 10^6 \text{ µg/m}^3}$$

$$= 1{,}0 \times 10^{-6}$$

Des modifications biochimiques ont été signalées chez la souris après sept heures d'exposition à des concentrations d'au moins 100 ppm (221 mg/m^3) [Deutschmann et Laib, 1989]. On a appliqué le coefficient de 10, pour tenir compte de l'extrapolation des conditions de laboratoire à celles du terrain, de la variabilité inter- et intraspécifique et de l'extrapolation d'une CMEO à une concentration sans effet. Cela donne la VESEO suivante :

$$\text{VESEO (aiguë)} = \frac{221\ \text{mg/m}^3}{10}$$

$$= 22{,}1\ \text{mg/m}^3$$

On calcule le quotient très prudent en divisant la VEE aiguë de 28 µg/m³ (la concentration atmosphérique maximale de butadiène mesurée au Canada) par la VESEO. Le quotient très prudent (aigu) ainsi calculé est comme suit :

$$\text{Quotient (faune)} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{28\ \mu\text{g/m}^3}{22{,}1 \times 10^3\ \mu\text{g/m}^3}$$

$$= 1{,}3 \times 10^{-3}$$

Comme les quotients très prudents sont inférieurs à l'unité, il est peu probable que les émissions de butadiène provoqueront des effets négatifs aigus dans les populations de la faune terrestre du Canada.

Exposition chronique

L'étude la plus sensible retrouvée sur les mammifères de laboratoire était une étude chronique dans laquelle on avait exposé des souris au butadiène pendant deux ans (six heures par jour, cinq jours par semaine). Les responsables du NTP (1993) ont signalé que la CMEO était de 6,25 ppm (13,8 mg/m³). Cette concentration a entraîné des effets toxiques, notamment l'atrophie des ovaires. Les souris étaient beaucoup plus sensibles que les autres mammifères à l'exposition au butadiène.

La VESEO se calcule en divisant la VCT par 10, coefficient tenant compte de l'extrapolation des conditions de laboratoire à celles du terrain, de la variabilité inter- et intraspécifique et de l'extrapolation d'une CMEO à une concentration sans effet. Le résultat est comme suit :

$$\text{VESEO (chronique)} = \frac{13{,}8\ \text{mg/m}^3}{10}$$

$$= 1\ 380\ \mu\text{g/m}^3$$

On calcule un quotient le plus pessimiste en divisant la VEE chronique de 1,0 µg/m³ (95e percentile des données d'une vaste campagne de surveillance de l'air dans le cadre du PNSPA) par la VESEO. Le quotient très prudent ainsi obtenu (chronique) est comme suit :

$$\text{Quotient (faune)} = \frac{\text{VEE}}{\text{VESEO}}$$

$$= \frac{1{,}0\ \mu\text{g/m}^3}{1\ 380\ \mu\text{g/m}^3}$$

$$= 7{,}2 \times 10^{-4}$$

Comme ce quotient est inférieur à l'unité, il est peu probable que les émissions de butadiène causeront des effets chroniques négatifs chez les populations fauniques terrestres du Canada.

Le tableau 6 résume les valeurs utilisées dans la caractérisation du risque que pose le butadiène pour l'environnement.

3.1.2.3 Discussion sur l'incertitude

Il existe des facteurs potentiels d'incertitude dans cette évaluation du risque environnemental. Pour ce qui concerne les effets du butadiène sur les organismes terrestres et aquatiques, l'incertitude concerne l'extrapolation des données toxicologiques disponibles aux effets possibles sur l'écosystème. Pour expliquer cette incertitude, on a utilisé des coefficients multiplicateurs au cours de l'analyse du risque environnemental pour le calcul des VESEO.

Toutes les données sur les effets exercés sur les organismes aquatiques et ceux du sol proviennent de la modélisation du rapport quantitatif entre la structure et l'activité, et on ne possède qu'une seule étude expérimentale sur les végétaux terrestres. Néanmoins, on possède des

données corroborantes pour des substances ayant une structure et des fonctions semblables, ce qui conforte les données de la modélisation.

Pour ce qui concerne l'exposition environnementale, on pourrait mesurer au Canada des concentrations de butadiène supérieures à celles qui ont été reconnues et utilisées pour l'évaluation. Cependant, les mesures des concentrations atmosphériques utilisées dans cette évaluation sont considérées comme acceptables parce qu'elles ont été choisies dans un vaste ensemble de données récentes de surveillance des concentrations atmosphériques en milieux urbains et autres, notamment dans certains emplacements industriels clés. On considère donc

TABLEAU 6 Sommaire des quotients de risque pour l'évaluation environnementale du butadiène

Paramètre d'évaluation	VEE	VCT	Coefficient	VESEO	Quotient de risque VEE/VESEO
Organismes aquatiques	$9{,}3 \times 10^{-1}$ µg/L	2,2 mg/L, CE_{50} après 16 j d'après le rapport structure/activité, reproduction de *Daphnia*	100	22 µg/L	$4{,}2 \times 10^{-4}$
Végétaux terrestres	28 µg/m³	221 mg/m³, CMEO après 21 j, lésions foliaires au cotonnier ou au plan de tomate	100	2 210 µg/m³	$1{,}3 \times 10^{-2}$
Invertébrés du sol	$7{,}5 \times 10^{-6}$ mg/kg	335 mg/kg, CL_{50} après 14 j d'après le rapport structure/activité, *Eisenia fetida*	1 000	0,335 mg/kg	$2{,}2 \times 10^{-5}$
Faune (exposition aiguë)	28 µg/m³	268 g/m³, CL_{50} après 2 h, souris	10	26,8 g/m³	$1{,}0 \times 10^{-6}$
Faune (exposition aiguë)	28 µg/m³	221 mg/m³, CMEO après 7 h, modifications biochimiques chez la souris	10	22,1 mg/m³	$1{,}3 \times 10^{-3}$
Faune (exposition chronique)	1,0 µg/m³	13.8 mg/m³, CMEO après 2 ans, atrophie des ovaires de la souris	10	1 380 µg/m³	$7{,}2 \times 10^{-4}$

que les données disponibles sur les concentrations atmosphériques sont représentatives des concentrations maximales susceptibles d'être observées dans l'atmosphère au Canada.

Les concentrations dans l'eau devraient être faibles, en raison des rejets limités de la substance dans ce milieu ainsi que du faible passage du butadiène de l'air à l'eau. Comme on ne possède aucune mesure des concentrations de butadiène dans l'eau ambiante, les concentrations sont le résultat de prévisions modélisées. On possède de vastes ensembles de données de surveillance pour les principales usines produisant et utilisant le butadiène. Ils montrent que le butadiène est peu susceptible de se retrouver en concentrations inquiétantes, même dans les effluents non dilués.

Malgré certaines lacunes dans les données concernant les effets sur l'environnement et l'exposition au butadiène, les données actuellement disponibles sont considérées comme permettant de formuler une conclusion sur le risque environnemental que présente le butadiène au Canada.

3.2 LCPE 1999, 64*b*) : Environnement essentiel pour la vie

En général, le butadiène est rejeté dans l'atmosphère, et ses propriétés contribuent grandement au fait qu'il ne migre pas dans d'autres milieux. Il est donc possible qu'il participe à d'importants processus atmosphériques. Le butadiène n'appauvrit pas la couche d'ozone stratosphérique, et sa contribution potentielle aux changements climatiques est négligeable. Cette substance, dont le PCOP est de 407, est plus réactive que des composés comme l'éthène dont on reconnaît qu'ils jouent un rôle important dans la formation d'ozone troposphérique. Étant donné sa forte réactivité et les concentrations mesurées dans l'air au Canada, le butadiène compte environ 0,9 % de la réactivité de carbone organique volatil total, ce qui le classe au 26e rang des hydrocarbures non méthaniques et des composés carbonylés qui contribuent à la formation de l'ozone troposphérique (Dann et Summers, 1997). Il peut donc jouer un rôle important dans la formation photochimique d'ozone troposphérique en milieu urbain.

3.3 LCPE 1999, 64*c*) : Santé humaine

3.3.1 Exposition estimative de la population

L'atmosphère est la principale source d'exposition au butadiène dans la nature. Bien que l'on ait retrouvé peu de données sur les concentrations présentes dans l'eau potable et les aliments, l'absorption du butadiène dans ces milieux devrait être négligeable par rapport à celle du butadiène atmosphérique, en raison des propriétés physico-chimiques (p. ex., tension de vapeur et coefficients de partage) de la molécule et de la forme de ses rejets dans l'environnement (c'est-à-dire principalement dans l'atmosphère).

Dans 9 168 échantillons d'air extérieur, on a dosé, entre 1989 et 1996, dans le cadre du PNSPA (Dann, 1997), les concentrations moyennes du butadiène sur 24 heures. Les échantillons ont été prélevés en milieux ruraux, suburbains et urbains. Faute de sources intérieures possibles, on pose que la population du Canada est, de façon générale, exposée à des concentrations semblables de butadiène, que la moitié de la population devrait être exposée à des concentrations moyennes sur 24 heures allant jusqu'à 0,21 µg/m³ tandis que 95 % de la population devrait être exposée à des concentrations moyennes sur 24 heures allant jusqu'à 1,0 µg/m³.

Dans les zones urbaines, la population est généralement exposée de façon permanente à des concentrations supérieures de butadiène. Les 90e et 95e percentiles des concentrations de 2 913 échantillons de 9 emplacements urbains du RNSPA étaient 0,8 µg/m³ et 1,1 µg/m³, respectivement. On a décelé le butadiène dans 98 % des 1 576 échantillons de 4 emplacements urbains du RNSPA raisonnablement les plus

exposés, à la concentration moyenne de 0,5 µg/m³. Faute de sources intérieures possibles, et en posant que les sous-groupes fortement exposés de la population canadienne le sont à des concentrations de butadiène semblables à celles que l'on observe dans les emplacements raisonnablement les pires, on peut s'attendre à ce que 50 % de la population soit exposée à des concentrations moyennes sur 24 heures pouvant atteindre 0,40 µg/m³, tandis que l'on peut s'attendre à ce que 95 % de la population soit exposée à des concentrations moyennes sur 24 heures pouvant atteindre 1,3 µg/m³.

L'exposition par l'air ambiant peut être considérablement plus forte pour les populations vivant à proximité des sources ponctuelles. On a dosé le butadiène à des distances variant entre 1 et 3 km sous le vent d'une source ponctuelle industrielle de Sarnia en Ontario (MOEE, 1995). Si l'on peut considérer ces concentrations comme le pire cas possible d'exposition permanente des habitants vivant à proximité et s'il n'existe pas de sources supplémentaires possibles dans l'air intérieur, 50 % de la population vivant à proximité de cette source peut être exposée à des concentrations à court terme pouvant atteindre 0,62 µg/m³, et 95 % de cette population peut être exposée à des concentrations à court terme pouvant atteindre 6,4 µg/m³.

Les particuliers peuvent aussi être exposés brièvement au butadiène dans les stations libre-service ou dans les garages de stationnement. Les estimations de l'absorption journalière moyenne de butadiène par inhalation, selon divers modes d'exposition, montrent que l'absorption est négligeable dans les stations libre-service, en raison de la faible fréquence et de la courte durée de ces modes d'exposition. Les personnes se rendant régulièrement au travail dans leur véhicule personnel qu'ils stationnent dans des garages sont susceptibles d'en absorber journellement plus. Cependant, ces quantités restent beaucoup moins importantes que les doses journalières moyennes auxquelles la population en général est exposée, du fait de l'inhalation des concentrations de fond de butadiène dans l'air intérieur et extérieur.

Même si les données canadiennes disponibles montrent que l'on décèle plus souvent le butadiène dans l'air intérieur que dans l'air extérieur, on ne possède pas suffisamment de données pour caractériser la répartition des concentrations de butadiène dans divers milieux intérieurs. En général, on décèle le butadiène plus souvent et à des concentrations plus fortes dans les locaux contaminés par la fumée de tabac que dans les locaux où l'on ne s'adonne pas au tabagisme. Dans les locaux « non fumeurs » du Canada, la répartition des concentrations de butadiène est susceptible d'être semblable à celle des concentrations du composé dans les échantillons d'air extérieur prélevés dans le cadre du PNSPA. Les non-fumeurs passant beaucoup de temps à l'intérieur, dans la fumée de tabac ambiante, peuvent être exposés à des concentrations de butadiène qui sont plus élevées d'un ordre de grandeur que les concentrations moyennes dans l'air extérieur. Un tabagisme modéré (p. ex., 20 cigarettes par jour) peut faire en sorte que la dose journalière de butadiène des fumeurs soit cinq fois plus forte que la dose journalière des non-fumeurs dans les locaux contaminés par la fumée de tabac ambiante. La dose journalière des fumeurs peut être 100 fois celle des non-fumeurs non exposés à la fumée de tabac ambiante.

3.3.2 Caractérisation du danger

Comme il en a été question à la section 2.4.2, bien que le métabolisme du butadiène semble qualitativement semblable d'une espèce à l'autre, de nombreuses données indiquent qu'il se formerait davantage de métabolites époxydiques actifs chez les souris que chez les rats. De même, bien que les données d'expériences *in vivo* soient limitées, les humains semblent métaboliser le butadiène en métabolites mono- et diépoxydique en quantités beaucoup moindres que chez les souris. Cependant, d'après la variabilité observée dans la formation des adduits de l'hémoglobine

et des métabolites du butadiène chez les populations de travailleurs exposés, il existerait chez les humains des variations interindividuelles probablement reliées au polymorphisme des gènes codant les enzymes participant au métabolisme du butadiène. La masse de preuves sur la cancérogénicité, la génotoxicité et les effets non néoplasiques du butadiène a donc besoin d'être prise en considération, dans le contexte de ces variations interspécifiques et interindividuelles.

3.3.2.1 Masse des preuves sur la cancérogénicité et la génotoxicité

Les données à l'appui des différences, entre les espèces, de production des métabolites époxydiques actifs concordent avec la différence observée de sensibilité entre les souris et les rats (du moins pour ce qui concerne les quelques souches examinées) à la cancérogénicité provoquée par le butadiène : la substance semble agir beaucoup plus sur les souris que sur les rats. Bien que le butadiène soit un cancérogène qui se manifeste en plusieurs endroits chez les souris et les rats, à toutes les concentrations éprouvées (Hazleton Laboratories Europe Ltd., 1981a; NTP, 1984, 1993; Irons *et al.*, 1989), les concentrations déclenchant l'apparition de tumeurs dans la seule étude que l'on possède sur les rats étaient beaucoup plus fortes que les concentrations tumorigènes pour les souris (c'est-à-dire au moins 1 000 ppm contre au moins 6,25 ppm).

Entre les espèces, on a aussi observé des différences de sensibilité aux effets génétiques du butadiène. Bien qu'il soit mutagène pour les cellules somatiques des souris et des rats, le butadiène l'était davantage chez les souris. On a observé dans les cellules somatiques des souris mais non dans celles des rats exposés à des concentrations beaucoup plus fortes d'autres paramètres de sa génotoxicité (aberrations chromosomiques, échanges de chromatides sœurs et micronoyaux). Dans de nombreux essais, le butadiène a été génotoxique dans les cellules germinales des souris mâles, tandis que des résultats négatifs ont été obtenus dans la seule étude du caractère létal dominant chez les rats.

Contrairement aux observations faites sur le composé, cependant, on possède peu de preuves de différences de sensibilité entre les espèces aux effets génotoxiques des métabolites époxydiques (EB, DEB et EBdiol), même si on possède des indications d'une variabilité entre les souches. Ces données portent à croire que les différences de sensibilité entre les espèces à la génotoxicité du butadiène sont reliées à des différences quantitatives dans la formation des métabolites actifs.

On possède aussi des preuves limitées de la génotoxicité du butadiène pour les travailleurs exposés; bien que les données ne soient pas totalement cohérentes, on a signalé, dans certaines études sur les travailleurs d'usines de monomère ou de caoutchouc styrène-butadiène (Legator *et al.*, 1993; J.B. Ward *et al.*, 1994, 1996; Au *et al.*, 1995; Tates *et al.*, 1996; Hallberg *et al.*, 1997; Ward, 1997a, 1997b; Srám *et al.*, 1998), une fréquence accrue des aberrations chromosomiques, des échanges de chromatides sœurs ainsi que de mutations *hprt* et une baisse de la capacité d'autoréparation de l'ADN. L'écart entre les résultats peut être dû aux différentes méthodes de détection des mutations ou aux différences d'exposition. En outre, comme la sensibilité au déclenchement des effets génétiques du butadiène et de ses métabolites a été reliée, dans plusieurs études in vitro et quelques-unes in vivo, au génotype des glutathion-S-transférases, l'interprétation des contradictions dans la base de données disponible est compliquée par l'absence de renseignements sur le génotype de la plupart des petites populations examinées.

Plusieurs enquêtes épidémiologiques ont été réalisées sur la cancérogénicité du butadiène, pour servir de base à l'évaluation de la masse des preuves d'un lien causal d'après les critères traditionnels. Dans l'étude exposés/non exposés la plus récente (Delzell *et al.*, 1995), et aussi la plus vaste et la plus complète réalisée jusqu'à ce jour, qui a permis de caractériser des plus largement l'exposition, on a observé une association entre l'exposition au butadiène dans l'industrie du caoutchouc styrène-butadiène et la leucémie

(c'est-à-dire qu'il existait un rapport quantifiable entre l'exposition et la réaction). Les TSM de la leucémie étaient élevés dans la cohorte générale des travailleurs de huit usines; la force de cette association était généralement plus grande lorsque l'on prenait en considération des sous-groupes précis, plus susceptibles d'être exposés. En outre, le RR de leucémie s'est accru avec l'augmentation de l'exposition cumulative au butadiène chez les travailleurs des six usines où l'exposition était le mieux caractérisée. L'association entre la leucémie et l'exposition au butadiène a subsisté lorsque le rôle potentiel de deux autres substances présentes dans le milieu de travail (c'est-à-dire le styrène et le benzène) a été pris en considération. Bien que, en peaufinant les estimations de l'exposition dans l'une de ces usines, on ait abouti à des augmentations pour plusieurs catégories d'emplois (Macaluso *et al.*, 1997), il est peu probable que ces changements modifieront le rang relatif des catégories et les analyses dans lesquelles les travailleurs exposés ont été comparés à des travailleurs « non exposés » (Gerin et Siemiatycki, 1998); ces résultats ne sont donc pas incompatibles avec l'association observée par Delzell *et al.* (1995).

Cependant, on n'a observé aucune augmentation de la mortalité due à la leucémie dans les études de travailleurs de la production de monomère butadiène qui n'étaient pas exposés de façon concomitante à d'autres substances présentes dans l'industrie du caoutchouc styrène-butadiène (E.M. Ward *et al.*, 1995, 1996; Divine et Hartman, 1996). En dépit des preuves d'un accroissement de la mortalité due aux lymphosarcomes et aux réticulosarcomes, dans le sous-groupe des travailleurs potentiellement exposés aux plus fortes concentrations de butadiène, la plus importante de ces enquêtes ne révèle pas d'association entre la durée d'emploi et l'exposition cumulative estimative (d'après le classement qualitatif du potentiel d'exposition). Bien que la mortalité due aux lymphosarcomes n'ait pas été significativement élevée dans certains groupes de travailleurs de la cohorte du caoutchouc styrène-butadiène (Delzell *et al.*, 1995), il n'existait pas de constances (autres que pour la leucémie), même lorsque l'on utilisait la terminologie couramment acceptée pour les cancers lymphohématopoïétiques (Sathiakumar *et al.*, 1998).

Le critère traditionnel de la constance de l'association observée entre l'exposition au butadiène et la leucémie est respecté, du moins en partie, puisque des excès semblables ont été observés parmi les usines, dans la grande étude de cohortes de travailleurs du caoutchouc styrère-butadiène (Delzell *et al.*, 1995); c'est-à-dire qu'il y avait cohérence interne. On a aussi observé une relation semblable entre l'exposition et la réaction dans une étude cas/témoins emboîtés portant principalement sur la même population et dans laquelle on a employé différentes méthodes d'évaluation de l'exposition (Matanoski *et al.*, 1997). L'observation d'une cohérence externe avec les résultats d'autres études exposés/non exposés de travailleurs d'usines de caoutchouc styrère-butadiène est en grande partie exclue d'avance, parce que la vaste étude épidémiologique exposés/non exposés a englobé une forte proportion de tous les travailleurs du caoutchouc styrène-butadiène d'Amérique du Nord. De fait, il est difficile d'envisager, dans ce groupe professionnel, une contribution significative d'études supplémentaires à la masse des preuves sur la cohérence de l'association observée.

Il se peut que l'on ait mal satisfait à un critère de causalité des associations observées dans les études épidémiologiques, c'est-à-dire à la suite logique, vu la différence de forme précise des cancers lymphohématopoïétiques en excès dans les enquêtes disponibles dans les deux principaux types étudiés de populations de travailleurs. De fait, on a observé des augmentations de l'incidence des lymphosarcomes et des réticulosarcomes chez les travailleurs des usines de fabrication de monomère, tandis que l'on a observé des augmentations de l'incidence de la leucémie chez les travailleurs du caoutchouc styrère-butadiène. Bien qu'il soit plausible que cette différence soit reliée à des variations de la quantité d'informations permettant de caractériser l'exposition ou à la nature de

l'exposition dans les deux industries, elle n'a pas fait l'objet d'enquêtes systématiques. Il se peut également que l'on ait mal classé la cause de la mortalité sur les certificats de décès (bien que Sathiakumar *et al.* [1998] n'aient pas observé d'association avec les formes de cancers lymphohématopoïétiques autres que la leucémie dans la vaste cohorte des travailleurs du caoutchouc styrère-butadiène, lorsque les causes de mortalité ont été examinées au moyen de la terminologie actuelle). Le potentiel de transformation d'une forme de cancer lymphohématopoïétique en une autre (p. ex., lymphome non hodgkinien en leucémie) a aussi été observé (Sathiakumar *et al.*, 1998). En outre, les données disponibles pour la vaste étude des travailleurs du caoutchouc styrène-butadiène n'ont pas été suffisantes pour déterminer si le butadiène était associé, par un lien de causalité, à une forme précise de leucémie. Qui plus est, il convient de noter que les différentes tumeurs observées chez les travailleurs du caoutchouc styrène-butadiène et ceux de la production du monomère touchent le même système d'organes et, peut-être, partagent la même cellule-souche pluripotente.

Une association entre l'exposition au butadiène et le déclenchement de la leucémie est également plausible biologiquement. Le système hématopoïétique est la cible des effets provoqués par le butadiène chez les rongeurs (c'est-à-dire lymphomes lymphocytaires [NTP, 1993], effets cytogénétiques dans la moelle osseuse [Cunningham *et al.*, 1986; Irons *et al.*, 1986a, 1987; Tice *et al.*, 1987; NTP, 1993; Leavens *et al.*, 1997] et suppression de la différenciation des cellules-souches [Irons *et al.*, 1996]). L'hétéroploïdie, que l'on croit associée à la leucémie chez les humains, a été provoquée chez des lymphocytes humains exposés *in vitro* aux métabolites mono- et diépoxydiques du butadiène (Vlachodimitropoulos *et al.*, 1997; Xi *et al.*, 1997). En outre, on a démontré la présence d'enzymes métabolisantes chez les cellules mères que l'on croit être d'importantes cibles pour le déclenchement de la leucémie chez les humains (c'est-à-dire cellules $CD34^+$) dans des études sur le métabolisme du benzène (un leukémogène humain reconnu) [Schattenberg *et al.*, 1994; Ross *et al.*, 1996b] (bien que l'exposition des cellules $CD34^+$ des humains à l'EB, à des « concentrations physiologiquement pertinentes », n'ait pas altéré les réactions clonogéniques provoquées par les cytokines, modification précoce souvent observée dans l'évolution de la leucémie; Irons *et al.*, 1996; Irons, 1998). Les données disponibles appuient donc aussi le caractère biologiquement plausible d'une association entre l'exposition au butadiène et la leucémie observée chez les humains, bien que l'on n'ait pas identifié le métabolite actif.

En conséquence, même si elles ne sont pas tout à fait convaincantes par elles-mêmes, les études épidémiologiques disponibles de l'association entre la leucémie et l'exposition au butadiène des populations de travailleurs exposés répondent à plusieurs des critères traditionnels de causalité, notamment la force de l'association (RR de 4,2 dans le groupe le plus exposé [d'après cinq cas], ce qui serait considéré comme modérément puissant), le rapport exposition/réponse quantifiable, la relation temporelle (l'enquête critique [c'est-à-dire de Delzell *et al.*, 1995] est une étude de cohortes historique), la plausibilité biologique et, dans une certaine mesure, la cohérence, bien que le critère de suite logique ne soit pas entièrement satisfait.

L'évaluation de la masse des faits concernant la cancérogénicité dans les populations humaines ne devrait pas, cependant, être considérée isolément des nombreuses données sur la cancérogénicité, la génotoxicité et les variations inter- et intraspécifiques du métabolisme et des réactions. L'association entre l'exposition au butadiène et l'évolution du cancer est appuyée par des signes limités de dommages génétiques chez les travailleurs exposés, de même que par la masse des faits selon lesquels le butadiène est cancérogène et/ou génotoxique pour toutes les espèces d'animaux expérimentaux utilisées (souris, rats et hamsters), ayant provoqué une large gamme de tumeurs et de dommages génétiques à des concentrations relativement faibles chez les souris (c'est-à-dire dans le même ordre de grandeur que les limites actuelles en

hygiène du travail). En outre, s'il existe des différences quantitatives dans la capacité de la substance de déclencher des tumeurs chez diverses espèces, différences vraisemblablement reliées à des différences quantitatives observées dans le métabolisme, il existe des indications de variations interindividuelles considérables du métabolisme du butadiène dans la population humaine, qui concordent avec l'éventualité d'une voie métabolique complexe.

D'après les preuves d'une association entre l'exposition professionnelle et la leucémie qui satisfait à plusieurs critères traditionnels de causalité des associations observées dans les études épidémiologiques, d'après les données limitées à l'appui de la génotoxicité dans les populations humaines et d'après la masse considérable des preuves de cancérogénicité et de génotoxicité à des concentrations relativement faibles chez certaines espèces d'animaux expérimentaux, on considère le butadiène comme très probablement cancérogène chez les humains.

Bien que les données pertinentes pour l'espèce humaine soient limitées, les résultats d'études *in vivo* chez les animaux expérimentaux montrent que le butadiène provoque des mutations des cellules somatiques et des cellules germinales mâles de même que des dommages clastogènes héritables par l'intermédiaire des pères. Si la plupart des études ont été effectuées sur des souris, les rats semblent cependant moins sensibles à ces effets, ce qui concorde avec les différences de métabolisme entre les espèces. Cependant, vu l'hétérogénéité probablement considérable du métabolisme du butadiène dans les populations humaines, ce composé est considéré comme un génotoxique probable des cellules somatiques et germinales humaines.

3.3.2.2 Masse des preuves d'effets non néoplasiques

On possède peu de données sur les effets du butadiène mis à part la cancérogénicité ou la génotoxicité. D'après ces données, les différences entre espèces dans la capacité du butadiène de provoquer d'autres effets non néoplasiques semblent, de nouveau, concorder avec les variations du métabolisme du composé, qui se transforme en métabolites actifs. Cependant, le butadiène possède une faible toxicité aiguë chez les rats et les souris, ce qui contraste avec sa capacité de provoquer le cancer et des dommages génétiques à des concentrations relativement faibles chez les souris.

Des effets hématologiques évocateurs de l'anémie macrocytaire ont constamment été observés chez les souris (deux souches) après exposition à court terme, subchronique ou chronique au butadiène, à des concentrations semblables à celles qui provoquaient une toxicité générale ou inférieures à ces concentrations (comme l'indiquent la baisse du gain pondéral et l'accroissement du poids des organes) [Irons *et al.*, 1986a, 1986b; NTP, 1993; Bevan *et al.*, 1996]. Par exemple, on a observé des changements dans les paramètres hématologiques chez les souris exposées à au moins 62,5 ppm ($\geq$ 138 mg/m^3) de butadiène pendant neuf mois ou plus, dans le cadre de l'essai biologique du NTP. Le butadiène a aussi entraîné des effets sur la moelle osseuse (atrophie, baisse de la cellularité, régénération *et al.* térations du développement des cellules-souches, notamment) des souris (Irons *et al.*, 1986a, 1986b; Leiderman *et al.*, 1986; NTP, 1993), bien que les données disponibles ne permettent pas de bien évaluer les effets potentiels sur la fonction du système immunitaire. Si des effets sur le sang et la moelle osseuse n'ont pas été signalés chez les rats, au cours d'études récentes (y compris le seul essai biologique chronique retrouvé; Hazleton Laboratories Europe Ltd., 1981a), la base de données est considérablement plus limitée. En outre, l'absence d'observations d'hématotoxicité chez les rats peut, cette fois encore, refléter des différences de métabolisme entre les espèces. Bien que les études épidémiologiques retrouvées soient trop limitées pour permettre l'évaluation de l'hématotoxicité chez l'être humain, les données disponibles appuient le fait que le système hématopoïétique est une cible vitale de la toxicité du butadiène, puisque le système

lymphohématopoïétique est une cible de la leucémie provoquée par le butadiène chez les humains. Cependant, on n'a pas établi si les effets non néoplasiques observés chez les animaux peuvent être préalables ou associés à l'évolution des cancers lymphohématopoïétiques.

Les organes reproducteurs sont aussi des cibles vitales des effets non néoplasiques du butadiène chez les souris. À toutes les concentrations (c'est-à-dire ≥ 6,25 ppm [≥ 13,8 mg/m^3]) de l'essai biologique chronique effectué par le NTP (1993), on a observé l'atrophie des ovaires, dont la gravité et l'incidence ont augmenté en fonction de la concentration ou de la durée de l'exposition; dans tous les groupes exposés, le degré de dégénéresence à deux ans, caractérisé par l'absence d'ovocytes, de follicules ou de corps jaunes, était incompatible avec la capacité de reproduction. Même si un nouvel examen récent de certains des échantillons tissulaires a montré que l'atrophie observée des ovaires pouvait être reliée à des changements séniles (Davis, 1998), il se peut que le butadiène exacerbe cette évolution. On devrait noter, cependant, que l'incidence de ces lésions a augmenté dès le 9^e mois (même si on n'a pas réexaminé les diapos des sacrifices intérimaires). Il est également difficile d'écarter l'association causale entre le butadiène et ces lésions, en s'appuyant sur les données actuellement disponibles, vu la concordance avec les résultats d'autres études, – y compris l'essai biologique antérieur du NTP (1984) et une étude subchronique à des concentrations supérieures (Bevan *et al.*, 1996) dans lesquelles ces lésions ont aussi été observées –, et vu aussi une relation claire entre la dose et la réponse ainsi que la plausibilité biologique. D'après l'observation de la déplétion des follicules ovariens et de l'alkylation des macromolécules ovariennes chez les souris après administration intrapéritonéale du métabolite mono- ou diépoxydique et, chez les rats, après administration du diépoxyde (Doerr *et al.*, 1995), il se peut que la toxicité pour les ovaires se manifeste par l'intermédiaire de la production de métabolites époxydiques actifs.

On n'a observé d'atrophie testiculaire que chez les souris mâles exposées à des concentrations supérieures à celles qui provoquaient des effets chez les femelles (NTP, 1993). Conformément aux différences de métabolisme, le butadiène n'a pas provoqué de toxicité ovarienne ou testiculaire dans le nombre limité d'études disponibles sur les rats, bien que, comme on l'a fait observer ci-dessus, le métabolite diépoxydique ait été toxique pour les œufs des deux espèces (Doerr *et al.*, 1995, 1996). En dépit du peu de données disponibles, il n'existe pas de preuve concluante selon laquelle le butadiène est tératogène chez les souris ou les rats après exposition maternelle ou paternelle ou selon laquelle il provoque une toxicité significative, pour les fœtus, à des concentrations inférieures à celles qui sont toxiques pour les mères. Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'évaluer la toxicité potentielle pour la fonction de reproduction ou pour le développement; de fait, aucune des études analytiques retrouvées n'a porté sur des femmes. Cependant, vu les similitudes qualitatives du métabolisme du butadiène chez les souris, les rats et les humains ainsi que la variation probable dans la population en général associée au polymorphisme génétique des enzymes pertinentes et compte tenu de sa toxicité ovarienne, observée chez les souris exposées, le butadiène est considéré comme un toxique possible pour la reproduction humaine, bien que des travaux supplémentaires soient évidemment souhaitables pour clarifier la pertinence de ces effets observés.

Les données disponibles sur d'autres effets systémiques ou localisés à certains organes ne permettent pas de déterminer si ces effets peuvent être considérés comme très importants.

3.3.3 Analyses exposition/réponse

Comme l'air est la principale voie d'exposition au butadiène dans l'environnement en général (les données disponibles montrent la contribution négligeable des autres voies), la quantification

de la relation exposition/réponse pour le cancer et les autres effets se limite à l'exposition par inhalation.

Afin de dissiper l'incertitude reliée à l'extrapolation des résultats relatifs à des espèces animales, on a, à partir des données épidémiologiques disponibles, élaboré des mesures quantitatives du pouvoir cancérogène (c'est-à-dire des concentrations tumorigènes ou CT)[4]. On s'appuie sur la conclusion selon laquelle la masse de la preuve d'une association entre le butadiène et la leucémie satisfait à plusieurs des critères traditionnels de causalité dans les études épidémiologiques. Cependant, on reconnaît l'existence d'incertitudes dans les estimations de l'exposition de la cohorte déterminante de travailleurs de même que d'aspects confondants et autres, qui modifient les effets et qui pourraient influer sur les estimations quantitatives du risque. En raison de ces facteurs et pour établir une base de comparaison, on a aussi élaboré des mesures quantitatives du pouvoir cancérogène à partir des résultats d'essais biologiques à long terme avec des rats ou des souris, les résultats obtenus avec les souris étant considérés à juste titre comme prudents, vu l'hétérogénéité probable de la transformation métabolique du butadiène chez l'espèce humaine. (Voir la discussion sur la pertinence de types précis de tumeurs d'animaux pour les humains 3.3.3.1.2.)

Outre qu'il provoque des tumeurs en de nombreux sièges chez les animaux expérimentaux, le butadiène a donné des preuves suffisantes de son pouvoir génotoxique pour les cellules somatiques et germinales, de ses effets hématologiques et de ses effets sur la fonction de reproduction chez les animaux. Comme mesure de la relation exposition/réponse des effets non cancérogènes, lorsque ceux-ci sont considérés comme convenables, on a calculé des concentrations de référence[5] à partir des résultats d'études à long terme avec des souris.

Afin de réduire l'incertitude des extrapolations, par plusieurs groupes de chercheurs, des propriétés du butadiène d'une espèce à l'autre, on a élaboré plusieurs modèles pharmacocinétiques. Cependant, aucun de ces modèles n'a expliqué convenablement la répartition des métabolites dans les divers milieux considérés; les principaux chercheurs du domaine ont conclu à la possibilité qu'un nombre plus grand de facteurs que l'on en trouve dans les modèles élaborés jusqu'à ce jour participent au métabolisme du butadiène (Csanády *et al.*, 1996; Sweeney *et al.*, 1997). En outre, aucun des modèles n'a englobé la formation de l'EBdiol, métabolite que l'on croit actif et important chez l'espèce humaine, puisque l'on a observé qu'il se liait plus que l'EB à l'hémoglobine, chez les travailleurs exposés au butadiène. Les modèles n'englobent pas non plus comme compartiment la moelle osseuse, qui semble pourtant être un siège des effets toxiques provoqués par le butadiène. Enfin, aucun modèle pharmacocinétique n'a été validé chez l'espèce humaine. C'est pourquoi on ne s'en est pas servi pour quantifier les variations interspécifiques du métabolisme dans la quantification de la relation exposition/réponse

---

[4] L'estimation du pouvoir cancérogène, adoptée dans le programme des substances d'intérêt prioritaire, est déterminée par calcul de la dose ou de la concentration associée à une augmentation, d'un pourcentage convenable, de l'incidence du cancer ou de la mortalité due au cancer. Lorsque l'on se fonde sur les données d'études toxicologiques sur des animaux, on choisit généralement une augmentation de 5 %, ces valeurs se situant habituellement à l'intérieur ou à proximité de l'intervalle observable (c'est-à-dire que l'on calcule une CT_{05}). Lorsque des données épidémiologiques servent au calcul d'une concentration tumorigène, le taux d'augmentation choisi est celui qui se trouve dans le domaine de la courbe du rapport exposition/réponse représentant la plupart des données observables; cela représente souvent moins de 5 % d'augmentation. Dans le cas du butadiène, le pouvoir cancérogène calculé par modélisation des données épidémiologiques (décrites dans le présent rapport) a été considéré comme étant le mieux défini par une augmentation de 1 % de la mortalité due à la leucémie (c'est-à-dire une CT_{01}).

[5] À l'instar des concentrations tumorigènes (CT_{05}), les concentrations de référence pour les effets non cancérogènes (C_{max}), lorsqu'elles se fondent sur les données d'expérience avec des animaux, représentent la dose ou la concentration associée à une augmentation de 5 % de l'incidence d'un effet, par comparaison avec des témoins.

relative aux paramètres critiques de mesure fondés sur les études avec des animaux expérimentaux présentées ici. De plus, en raison de son métabolisme relativement lent, le butadiène parvient à un état stationnaire au cours de l'exposition prolongée par inhalation. C'est pourquoi l'exposition à la même concentration et à la même durée devrait aboutir à une toxicité équivalente chez les diverses espèces, et on n'a intégré dans le rapport aucune extrapolation interspécifique, entre les humains et les animaux, qui tiendrait compte des variations du rapport du débit d'inhalation au poids de l'organisme ou à la surface de ce dernier.

3.3.3.1 Cancérogénicité

3.3.3.1.1 Pouvoir cancérogène estimatif d'après les données épidémiologiques

Ce n'est que dans une seule étude épidémiologique de l'association entre le butadiène et la leucémie que les données sur l'exposition de la population étudiée ont été suffisamment caractérisées pour autoriser la quantification de la relation exposition/réponse (Delzell *et al.*, 1995). L'étude de Delzell *et al.* (1995) présente aussi les résultats de l'étude de la cohorte la plus vaste jusqu'à ce jour (qui englobait des travailleurs de huit usines, dont six ont été l'objet d'analyses de la relation exposition/réponse); on considère aussi que cette étude renferme les observations, signalées par d'autres chercheurs (c'est-à-dire Meinhardt *et al.*, 1982; Matanoski *et al.*, 1990, 1993; Santos-Burgoa *et al.*, 1992), de la mortalité chez les travailleurs de ces usines, en raison du chevauchement considérable dans la définition du terme cohorte. L'évaluation de l'exposition des sujets de l'étude était d'une qualité extrême, étant très complète et étant fondée sur : les données de surveillance d'hygiène industrielle (bien que limitées et utilisées principalement dans des comparaisons avec des concentrations estimatives); la recherche, dans les dossiers des usines, sur les antécédents de travail, les procédés et les émissions locales ainsi que la consultation du personnel de chaque usine. On la considère donc comme convenant à la quantification de la relation exposition/réponse. Pour comparer le pouvoir cancérogène aux estimations fondées sur les données de l'étude des cohortes, on l'a aussi calculé d'après les résultats de l'étude cas/témoins emboîtés dans essentiellement la même population de travailleurs (Matanoski *et al.*, 1997), bien que les données disponibles dans le rapport publié soient trop limitées pour permettre ici une analyse détaillée.

Méthodes

Les données brutes* de l'étude des six usines examinées par Delzell *et al.* (1995) ont servi à estimer le pouvoir cancérogène. Il s'agissait de l'exposition professionnelle cumulative au butadiène et au styrène à chaque année de la vie de chaque sujet (année-personne), à compter de son recrutement dans la cohorte jusqu'à sa sortie, par mortalité ou autrement, de la cohorte. Ces données concernaient aussi la race, l'âge, l'année civile et les années écoulées depuis l'embauche de chaque sujet.

La réponse (réaction) à laquelle on s'intéressait était les causes de mortalité due à toutes les formes de leucémie, car l'information sur le type précis de leucémie était insuffisante; l'analyse ne s'est penchée que sur les seuls cas où la leucémie était considérée comme la cause sous-jacente de mortalité. Les estimations de l'exposition étaient l'exposition professionnelle cumulative en ppm-années censées être subies 8 heures par jour, 240 jours par année sur 45 années de vie professionnelle.

L'objet de cette analyse de la relation exposition/réponse était de calculer le pouvoir cancérogène, c'est-à-dire la CT_{01} ou concentration de butadiène associée à la probabilité par excès de 1 % de mourir de

* C'est avec reconnaissance que l'on souligne la coopération des commanditaires et des chercheurs de l'étude de Delzell *et al.* (1995), qui ont eu l'amabilité de fournir ces données.

TABLEAU 7 Variables de la stratification de la modélisation de la relation exposition/réponse des données épidémiologiques de Delzell *et al.* (1995)

Variable	Catégories
Exposition cumulative au butadiène (ppm-années)	0, > 0–4, 5–9, 10–19, 20–29, 30–49, 50–99, 100–199, 200+
Exposition cumulative au styrène (ppm-années)	0, > 0–3, 4–6, 7–9, 10–19, 20–39, 40–59, 60–79, 80+
Race	noire, blanche, autres
Âge	40–44, 45–49, …, 75–79, 80+
Période civile	1940–44, 1945–49, …, 1990–95
Années depuis l'embauche	0–4, 5–9, …, 50–55

leucémie. Cette analyse s'est déroulée en deux temps. On a d'abord modélisé la relation entre l'exposition et le taux de mortalité due à la leucémie dans la cohorte. À cette fin, on a comprimé (ou stratifié) les données en catégories discrètes d'exposition, puis on a modélisé l'exposition moyenne de chaque catégorie en fonction des taux de mortalité due à la leucémie. Dans le deuxième temps de l'analyse, on a calculé la CT_{01} d'après la relation exposition/réponse ainsi que les taux historiques de mortalité dans la population canadienne.

Modélisation de la relation exposition/réponse :

Outre la stratification par catégorie d'exposition, les données ont été soumises à une stratification selon la race, l'âge, l'année civile, l'année depuis l'embauche et l'exposition au styrène, afin d'intégrer cette information dans la relation exposition/réponse. On a stratifié chacune de ces variables en un petit nombre de catégories discrètes, afin de réduire le nombre de strates, améliorant ainsi la stabilité du modèle. Le tableau 7 présente ces variables et ces catégories. L'exposition, définie comme l'exposition moyenne cumulative par année-personne, a été calculée pour les années-personnes correspondant à chacune des combinaisons possibles des variables de la stratification.

Les données ont été importées dans *Epicure* (1993)[7] pour la modélisation de la relation exposition/réponse. Tous les modèles ajustés répondaient à la relation suivante :

$$RR = \frac{O}{E} = g\,(D(t))$$

où RR est le rapport du taux du nombre observé O au nombre prévu E de décès par leucémie, $D(t)$ est l'exposition cumulative au butadiène jusqu'au moment t et g est le modèle de la relation entre l'exposition et la réponse, qui est contrainte de valoir 1 lorsque l'exposition est nulle. Quatre modèles différents, discutés plus en détail ci-dessous, ont été ajustés aux données. À l'étape de l'ajustement des modèles, le nombre prévu de décès est calculé d'après le nombre d'années-personnes non exposées de la cohorte et non à partir des taux historiques de mortalité dans la population canadienne.

Probabilité, à vie, de mourir de la leucémie :

Le modèle de la relation entre l'exposition et la réponse étant ajusté, on a calculé la probabilité à vie de mourir de la leucémie à l'aide des méthodes basées sur les tables de survie dans la population canadienne. Pour parvenir à la formule

[7] *Epicure* est une collection de programmes interactifs servant à ajuster les modèles aux données épidémiologiques. AMFIT, le programme spécifiquement utilisé pour modéliser les données de cette cohorte de travailleurs du caoutchouc styrène-butadiène, qui est spécialement conçu pour modéliser les fonctions d'incidence (risque) pour les données de survie tronquées de la cohorte. La force d'*Epicure* se trouve dans sa capacité de faire correspondre facilement le taux historique aux strates précisées par l'utilisateur, comme l'âge, la période civile et la race.

servant à calculer la probabilité à vie de mourir de la leucémie, on procède comme suit :

Soit $d(t)$, la concentration de butadiène, en ppm, à laquelle on est exposé à l'âge t ans, et $D(t)$, l'exposition cumulative en ppm-années, selon la relation :

$$D(t) = \int_o^t d(x)dx$$

Cette relation décrivant l'exposition cumulative permet d'intégrer des scénarios d'exposition non constante.

À une exposition cumulative de $D(t)$ ppm-années, la probabilité de mourir de leucémie avant l'âge t est donnée par la relation suivante :

$$P(D(t);t) = 1 - \exp\left[\int_o^t h_R(D(x);x)S(x)dx\right] \quad (1)$$

où $h_R(D(t);t)$ est le taux de mortalité due à la leucémie à l'âge t, étant donné une exposition cumulative au butadiène de $D(t)$, et où $S(t)$ est la probabilité de survie jusqu'à l'âge t. L'équation (1) découle de l'argument selon lequel la probabilité de mourir avant l'âge t est égale à la probabilité de mourir à l'âge t multipliée par la probabilité de survivre jusqu'à l'âge t. Dans l'analyse des tables de survie, la mortalité et les taux de survie sont constants pour chaque année, de sorte que l'intégrale de l'équation (1) peut être remplacée par une sommation sur l'année.

On pose que l'exposition au butadiène augmente le taux historique de leucémie de la population canadienne en le multipliant. En d'autres termes, en raison de l'exposition au butadiène, le taux de mortalité égale le taux d'exposition historique multiplié par le risque en excès dû à l'exposition au butadiène. C'est le modèle dit de « risque proportionnel », qu'exprime la formule suivante :

$$h_R(D(t);t) = h(t)\cdot[g(D(t))] \quad (2)$$

où $h(t)$ est le taux de mortalité historique dû à la leucémie dans la population canadienne, calculé à partir des taux[a] de mortalité au Canada propres à chaque âge et dus à la leucémie, tandis que $g(D(t))$ est le modèle ajusté de la relation exposition/réponse ou le risque en excès à l'âge t.

Le taux de survie, $S(t)$, de l'équation (1) est calculé à partir des taux de mortalité au Canada propres à chaque âge et dus à toutes les causes, le taux officiel de mortalité dû à la leucémie au Canada étant remplacé par le taux modélisé, afin de tenir compte de l'exposition au butadiène. La formule décrivant la probabilité de survie jusqu'à l'âge i est la suivante :

$$S_i = \exp\left[-\sum_{j=1}^{i} h_j^* - h_j + h_j g_j\right] \quad (3)$$

où h_j^* et h_j sont les taux de mortalité à l'âge j au Canada respectivement dus à toutes les causes et dus à la leucémie, tandis que $g_j = g(D(j))$ est le risque en excès à l'âge j.

Après l'intégration de l'équation (2) dans l'équation (1), la probabilité à vie de mourir de la leucémie est donnée par la relation suivante :

$$P(D(70); 70) = \sum_{i=1}^{70} h_i g_i S_{i-1}$$

où 1 à 75 ans est l'intervalle ordinaire de l'espérance de vie.

[a] Les données sur la mortalité ont été fournies à Santé Canada par Statistique Canada. Il faut signaler la coopération des responsables des registres de statistiques vitales des provinces et des territoires du Canada, qui a permis à Statistique Canada d'accéder aux données sur la mortalité, en vertu d'ententes fédérales-provinciales

Pouvoir cancérogène (CT_{01}) :

La CT_{01} se calcule par détermination de l'exposition $D(t)$ à laquelle le risque en excès est égal à 0,01, c'est-à-dire :

$$\frac{P(D(t);t) - P(0;t)}{1 - P(0;t)} = 0{,}01$$

Si on pose une exposition constante d individuelle, de la naissance à l'âge de 70 ans, alors $d(t) = d$ ppm, et l'exposition cumulative $D(t) = d \cdot t$ ppm-années. La CT_{01} est le degré d'exposition ambiante d (en ppm) à laquelle le risque en excès égale 0,01 à $t = 70$ ans.

Analyse de l'exposition décalée :

Dans des analyses séparées, on a décalé l'exposition de $n = 2, 5, 10, 15, 20$ et 25 ans, pour déterminer si les modèles sont plus fidèles lorsque les n dernières années d'exposition sont ignorées. On obtient un décalage de n années en mettant, chaque année, l'exposition cumulative d'un individu égale à l'exposition que l'individu a accumulée n années auparavant. Ce faisant, les n dernières années d'exposition n'influent pas sur la probabilité de contracter la leucémie. On a d'abord stratifié les données sur une exposition cumulative non décalée, puis on a décalé les expositions individuelles. Ainsi, le nombre de strates reste constant lorsque l'on utilise différentes périodes de décalage, et on peut comparer directement les modèles à décalages différents (Preston *et al.*, 1987).

Étude de validation :

Pour évaluer le pouvoir de prédiction des modèles de la relation exposition/réponse, on a effectué une étude de validation dans laquelle les membres de la cohorte ont été répartis au hasard en deux groupes. On a ajusté séparément les modèles aux deux groupes, puis on a effectué un test du rapport de vraisemblance pour déterminer si les paramètres estimés étaient égaux. On a répété 1 000 fois le processus de division et d'ajustement pour caractériser la variabilité due au processus de séparation aléatoire. Si les modèles fournissaient un ajustement constant, on s'attendrait alors que le test du rapport de vraisemblance ait un taux de rejet égal au niveau souhaité de signification de l'essai (c'est-à-dire que, au niveau de signification de 0,05, les paramètres ajustés seraient significativement différents 1 fois sur 20). Si les tests sont significatifs plus souvent que cela, cela réduit la confiance dans le pouvoir de prédiction des modèles.

Résultats

Modèle de la relation exposition/réponse :

On a examiné quatre modèles de la relation exposition/réponse. On les présente dans le tableau 8. Ces modèles sont identiques à ceux qui sont ajustés dans le rapport de Delzell *et al.* (1995), sauf que le modèle (2) est plus général et plus souple que le modèle de la racine carrée utilisé par ces auteurs. L'analyse préliminaire a montré que toutes les variables de stratification, sauf la race, influaient de façon significative sur l'ajustement du modèle. Comme la race n'était que marginalement sans signification, on a utilisé toutes les variables pour stratifier les données avant d'ajuster le modèle.

Les quatre modèles ont été ajustés après stratification selon la race, l'âge, l'année civile, le nombre d'années depuis l'embauche et l'exposition au styrène. Les résultats de l'ajustement des modèles sont présentés dans le tableau 8. (NOTA : un écart moindre signifie en gros un meilleur ajustement.) On montre à la figure 2 la représentation graphique des données et des modèles ajustés. D'après les écarts des modèles et la forme des courbes par rapport aux données, plus particulièrement dans la région correspondant aux faibles doses, c'est le modèle 1 qui est le mieux ajusté aux données.

Pour les besoins de la comparaison, on a ajusté les mêmes modèles à l'aide de l'exposition médiane, selon le rapport de Delzell *et al.* (1995). Ces analyses ont montré une faible différence entre l'emploi de l'exposition moyenne ou de l'exposition médiane. Les modèles utilisant l'âge comme multiplicateur de $e^{\gamma \cdot \text{âge}}$ plutôt qu'une variable de stratification étaient également ajustés, mais moins bien que les autres. Comme on peut confondre l'exposition cumulative et le nombre d'années depuis l'embauche, on a examiné l'interaction entre les deux. Elle n'était significative dans aucun des modèles. On a rajusté les mêmes modèles en excluant le groupe d'exposition le plus important (plus de 200 ppm-années), mais cela n'a influé de façon significative sur aucune des estimations de paramètres. On a aussi rajusté les quatre modèles, ce qui a permis de déterminer différents taux historiques pour les populations témoins et les populations exposées. Différents taux historiques pourraient être nécessaires dans les études professionnelles où, du fait de différences entre les emplois et les lieux de travail, l'écart entre travailleurs non exposés leur vie durant peuvent différer fondamentalement des travailleurs exposés. Les résultats de cette analyse ont montré qu'il n'était pas nécessaire d'utiliser des taux historiques différents pour ces données.

Les estimations des paramètres obtenues par la présente analyse ne sont pas significativement différentes de celles qu'ont présentées Delzell *et al.* (1995). Les écarts dans les estimations des paramètres sont vraisemblablement dus aux différents niveaux utilisés dans les variables de stratification. Le tableau 8 compare les estimations des paramètres obtenues dans cette analyse à celles du rapport de Delzell *et al.* (1995).

Pouvoir cancérogène (CT_{01}) :

On a calculé les CT_{01} pour chaque modèle en utilisant les méthodes des tables de survie décrites ci-dessus, et on a converti les expositions professionnelles ambiantes par année-personne qui en résultaient en expositions par le milieu, en posant pour hypothèse que les expositions duraient 8 heures par jour, 240 jours par année. Cela revient à multiplier la CT_{01} par ce qui suit :

$$\frac{8 \text{ heures}}{24 \text{ heures}} \cdot \frac{240 \text{ jours}}{365 \text{ jours}}$$

Pour convertir en mg/m^3 les valeurs en ppm de l'exposition au milieu ambiant, on multiplie

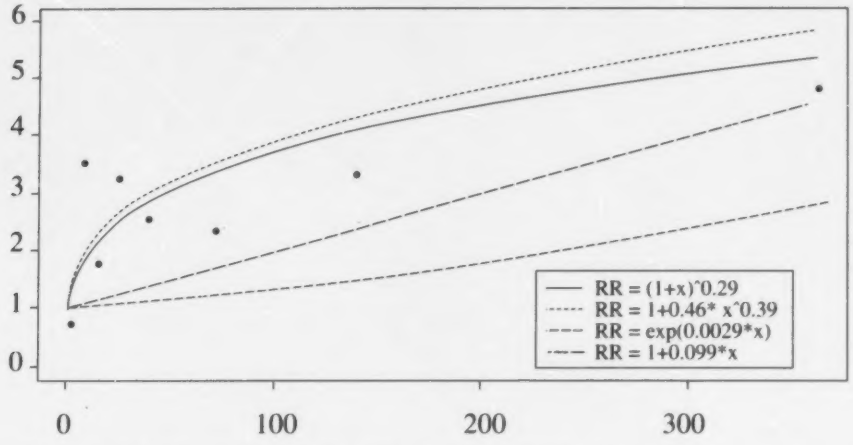
TABLEAU 8 Estimations des paramètres et écart de chacun des quatre modèles ajustés, par rapport à l'exposition cumulative moyenne par année-personne, pour l'étude de Delzell *et al.* (1995), et comparaison avec la valeur estimative des paramètres découlant des analyses de Delzell *et al.*

Modèle	Paramètres estimatifs	Erreur type (s_τ)	Écart	Valeurs estimatives des paramètres selon l'étude de Delzell *et al.*	p [1]
1. RR = (1 + dose)$^\alpha$	$\alpha = 0{,}2850$	$s_\tau(\alpha) = 0{,}0976$	171,5	$\alpha = 0{,}2028$	0,39
2. RR = 1 + β·dose$^\alpha$	$\alpha = 0{,}3999$	$s_\tau(\alpha) = 0{,}2733$	172,0	$\alpha = 0{,}5000$ [2]	0,62
3. RR = $e^{\beta \cdot \text{dose}^\alpha}$	$\beta = 0{,}4558$	$s_\tau(\beta) = 0{,}8222$	176,7	$\beta = 0{,}1293$	0,38
	$\beta = 0{,}0029$	$s_\tau(\beta) = 0{,}0014$		$\beta = 0{,}0041$	
4. RR = 1 + β·dose	$\beta = 0{,}0099$	$s_\tau(\beta) = 0{,}0065$	174,7	$\beta = 0{,}0068$	0,63

[1] Valeur du rapport de vraisemblance pour l'obtention de paramètres égaux.

[2] Delzell *et al.* ont fixé a à 0,5; seul β a été estimé.

FIGURE 2 Rapport de taux observés et courbes ajustées pour la leucémie, dans l'étude de Delzell *et al.* (1995)



Exposition cumulative moyenne au butadiène par année-personne (ppm-années), ajustée pour l'âge, la tranche d'années, la race, le nombre d'années depuis l'embauche et l'exposition au styrène.

ensuite les CT_{01} par 2,21, facteur de conversion du butadiène. Les CT_{01} professionnelles et environnementales équivalentes sont présentées dans le tableau 9. Les valeurs des CT_{01} environnementales de chacun des quatre modèles variaient de 1,4 à 4,3 mg/m³. Les CT_{01} calculées à l'exclusion du groupe exposé le plus nombreux étaient légèrement moindres, variant de 0,6 à 1,6 mg/m³, tandis que celles qui étaient calculées d'après l'exposition médiane étaient semblables, variant de 0,4 à 5,0 mg/m³.

On a aussi calculé les CT_{01} à l'aide des estimations des paramètres du rapport de Delzell *et al.* (1995), puis on les a comparées aux CT_{01} élaborées ici dans le tableau 9. Elles variaient de 3,1 à 14,3 mg/m³.

TABLEAU 9 Estimations du pouvoir cancérogène (CT_{01}) correspondant aux modèles ajustés à l'exposition cumulative moyenne par année-personne d'après l'étude de Delzell *et al.* (1995) et comparaison avec les estimations découlant des analyses de Delzell *et al.*

Modèle	Analyse actuelle		Delzell *et al.*
	CT_{01} professionnelle (mg/m³)	CT_{01} due à l'environnement (mg/m³)	CT_{01} due à l'environnement (mg/m³)
1. $RR = (1 + dose)^{\alpha}$	7,8	1,7	14,3
2. $RR = 1 + \beta \cdot dose^{\alpha}$	6,5	1,4	6,4
3. $RR = e^{\beta\, dose}$	19,8	4,3	3,1
4. $RR = 1 + \beta \cdot dose$	13,8	3,0	4,5

TABLEAU 10 Estimations des paramètres et écart de chacun des quatre modèles à exposition décalée ajustés à l'exposition cumulative médiane par année-personne

Modèle	Décalage (années)	Paramètres estimatifs	Erreur type (s_τ)	Écart
1. $RR = (1 + dose)^{\alpha}$	0	$\alpha = 0{,}2850$	$s_\tau(\alpha) = 0{,}0976$	171,5
	2	$\alpha = 0{,}2852$	$s_\tau(\alpha) = 0{,}0982$	171,6
	5	$\alpha = 0{,}2883$	$s_\tau(\alpha) = 0{,}0995$	171,6
	10	$\alpha = 0{,}3064$	$s_\tau(\alpha) = 0{,}1034$	171,1
	15	$\alpha = 0{,}2955$	$s_\tau(\alpha) = 0{,}1079$	172,4
	20	$\alpha = 0{,}2891$	$s_\tau(\alpha) = 0{,}1141$	173,6
	25	$\alpha = 0{,}2898$	$s_\tau(\alpha) = 0{,}1334$	175,4
2. $RR = 1 + \beta \cdot dose^{\alpha}$	0	$\alpha = 0{,}3999$	$s_\tau(\alpha) = 0{,}2733$	172,0
		$\beta = 0{,}4557$	$s_\tau(\beta) = 0{,}8219$	
	2	$\alpha = 0{,}3992$	$s_\tau(\alpha) = 0{,}2738$	172,0
		$\beta = 0{,}4602$	$s_\tau(\beta) = 0{,}8279$	
	5	$\alpha = 0{,}4024$	$s_\tau(\alpha) = 0{,}2737$	172,0
		$\beta = 0{,}4647$	$s_\tau(\beta) = 0{,}8288$	
	10	$\alpha = 0{,}4245$	$s_\tau(\alpha) = 0{,}2755$	171,4
		$\beta = 0{,}4693$	$s_\tau(\beta) = 0{,}8345$	
	15	$\alpha = 0{,}4835$	$s_\tau(\alpha) = 0{,}3397$	172,6
		$\beta = 0{,}2878$	$s_\tau(\beta) = 0{,}5846$	
	20	$\alpha = 0{,}4720$	$s_\tau(\alpha) = 0{,}3558$	173,9
		$\beta = 0{,}3243$	$s_\tau(\beta) = 0{,}6572$	
	25	$\alpha = 0{,}2960$	$s_\tau(\alpha) = 0{,}2833$	175,3
		$\beta = 0{,}9293$	$s_\tau(\beta) = 1{,}5710$	
3. $RR = e^{\beta \cdot dose}$	0	$\beta = 0{,}0029$	$s_\tau(\beta) = 0{,}0014$	176,7
	2	$\beta = 0{,}0029$	$s_\tau(\beta) = 0{,}0015$	176,8
	5	$\beta = 0{,}0031$	$s_\tau(\beta) = 0{,}0015$	176,7
	10	$\beta = 0{,}0034$	$s_\tau(\beta) = 0{,}0016$	176,4
	15	$\beta = 0{,}0035$	$s_\tau(\beta) = 0{,}0018$	177,0
	20	$\beta = 0{,}0033$	$s_\tau(\beta) = 0{,}0022$	178,2
	25	$\beta = 0{,}0033$	$s_\tau(\beta) = 0{,}0022$	178,2
4. $RR = 1 + \beta \cdot dose$	0	$\beta = 0{,}0099$	$s_\tau(\beta) = 0{,}0065$	174,7
	2	$\beta = 0{,}0102$	$s_\tau(\beta) = 0{,}0067$	174,7
	5	$\beta = 0{,}0109$	$s_\tau(\beta) = 0{,}0072$	174,6
	10	$\beta = 0{,}0137$	$s_\tau(\beta) = 0{,}0089$	173,8
	15	$\beta = 0{,}0158$	$s_\tau(\beta) = 0{,}0106$	174,1
	20	$\beta = 0{,}0179$	$s_\tau(\beta) = 0{,}0129$	175,7
	25	$\beta = 0{,}0179$	$s_\tau(\beta) = 0{,}0129$	175,7

Analyse de l'exposition décalée :

On a ajusté les quatre modèles après décalage de l'exposition de 2, 5, 10, 15, 20 et 25 ans. Les ajustements qui en résultent sont présentés dans le tableau 10. Comme les écarts sont semblables pour chaque période de décalage, cette analyse montre que le décalage des expositions n'améliore pas considérablement l'ajustement d'aucun des quatre modèles. De fait, les CT_{01} des quatre modèles de toutes les périodes de décalage variaient de 0,8 à 4,3 mg/m^3.

Étude de validation :

Pour ce qui concerne la validation des modèles, on présente dans le tableau 11 les valeurs de p pour les tests d'égalité des paramètres. Si les modèles donnaient des ajustements cohérents entre les deux moitiés, la proportion de valeurs

TABLEAU 11 Valeurs *p* de la validation des modèles pour l'étude de Delzell *et al.* (1995)

Modèle	Proportion des valeurs de *p* [1] qui sont		
	inférieures à 0,01	inférieures à 0,05	inférieures à 0,1
1. $RR = (1 + dose)^2$	0,074	0,167	0,252
2. $RR = 1 + \beta \cdot dose^{\alpha}$	0,084	0,19	0,286
3. $RR = e^{\beta \cdot dose}$	0,08	0,188	0,264
4. $RR = 1 + \beta \cdot dose$	0,103	0,214	0,303

[1] Valeur *p* du rapport de vraisemblance pour l'obtention de paramètres égaux ajustés à chaque moitié des données.

de *p* inférieures au seuil de signification de α serait de α. Les résultats de l'étude de simulation montrent que le test aboutit à des rejets plus fréquents que ce à quoi on s'attendrait si les modèles assuraient le même ajustement aux deux moitiés des données. Dans le cas du modèle 1, le test a été rejeté à un niveau de signification de 1 % dans 7,4 % des itérations, tandis qu'un taux de rejet de 1 % des itérations serait ce à quoi on s'attendrait si l'ajustement du modèle était constant. Les résultats de cette analyse réduisent le degré de confiance dans la capacité des modèles de prédire les taux de mortalité due à la leucémie.

Résumé

Il convient de noter que le choix du modèle de la relation exposition/réponse n'influe pas beaucoup sur la CT_{01} résultante; comme le montre le tableau 9, les valeurs sont semblables, variant de 1,4 à 4,3 mg/m^3. Cependant, s'il fallait choisir le meilleur modèle, ce serait le modèle 1 : écart plus mince (tableau 8), fidélité de la courbe aux données dans la région des faibles doses (fig. 2) et un paramètre de moins que le modèle 2, qui procure un ajustement semblable. La CT_{01} du modèle (1) est de 1,7 mg/m^3.

Il est cependant difficile d'évaluer à quel point l'un de ces modèles décrit vraiment les données. On observe que le tracé de la figure 2 ne donne qu'une estimation approximative de la forme des données, puisque chaque point du diagramme est une moyenne de données de plusieurs strates. Les résultats de l'étude de validation amenuisent la confiance dans la capacité des modèles de prédire la mortalité due à la leucémie.

Le choix de la période de décalage de l'exposition n'améliore pas beaucoup l'ajustement des quatre modèles et il n'influe pas sur la CT_{01} résultante. Si on prend en considération tous les modèles décalés, l'intervalle des CT_{01} reste dans la fourchette de 0,8 à 4,3 mg/m^3.

Pour les besoins de la comparaison avec ces valeurs, on a aussi calculé les estimations du pouvoir cancérogène d'après l'étude récente cas/témoins des travailleurs du caoutchouc styrène-butadiène, de Matanoski *et al.* (1997). Les travailleurs provenaient d'usines englobées dans l'étude de Delzell *et al.* (1995), mais leur exposition était caractérisée de façon indépendante. En traitant le ratio d'incidence approché présenté par ces auteurs comme un rapport de taux (puisque la leucémie est une maladie rare) et en utilisant leur modèle et leur estimation des paramètres, de même que les mêmes méthodes basées sur les tables de survie décrites ci-dessus, on a calculé que la CT_{01} reliée à l'exposition à l'environnement était de 0,4 mg/m^3. Il est donc rassurant de constater que cette valeur n'est que légèrement inférieure aux estimations calculées d'après les données de l'étude exposés/non exposés de Delzell *et al.* (1995).

3.3.3.1.2 Pouvoir estimatif d'après les expériences sur des animaux

Comme il est décrit dans la section 3.3.2, le butadiène a augmenté l'incidence des tumeurs en de nombreux sièges, chez les souris $B6C3F_1$ (foie, poumons, glande de Harder, glandes mammaires, ovaires, préestomac, glande de Zymbal et rein, ainsi que des lymphomes malins, des sarcomes histiocytaires et des hémangiosarcomes cardiaques) et chez les rats Sprague-Dawley (glandes mammaires, thyroïde, utérus, glande de Zymbal, pancréas et testicules). Comme il en a été question, les souches utilisées de souris, conformément aux différences de métabolisme d'une espèce à l'autre, étaient beaucoup plus sensibles que les rats aux cancers provoqués par le butadiène. D'après les données disponibles (c'est-à-dire, d'après les études de la génotoxicité, signes de l'activité du butadiène et de ses métabolites chez les deux espèces), cette différence de sensibilité, quantitative plutôt que qualitative, est reliée aux quantités plus importantes de métabolites que l'on pense être actifs et qui se formeraient chez les souris par rapport à ceux qui se forment chez les rats. En outre, les différents profils de tumeurs observées chez les deux espèces peuvent être reliés aux rôles différents des métabolites époxydiques dans le déclenchement des diverses tumeurs; c'est-à-dire que le diépoxyde peut avoir une action plus déterminante dans le déclenchement des tumeurs chez les souris que l'EB (puisqu'il a été signalé, récemment, que la formation de DEB augmentait avec le degré d'exposition au butadiène chez les souris, mais non chez les rats; Thornton-Manning *et al.*, 1998), tandis que le monoépoxyde ou le monoépoxyde-diol peuvent être plus importants chez les rats.

On a mis en question la pertinence de l'extrapolation aux humains de certains types de tumeurs observées chez les rongeurs en fonction de l'exposition. Par exemple, Irons *et al.* (1989) ont posé que le lymphome de la thyroïde ou la leucémie provoqués chez les souris $B6C3F_1$ peuvent être reliés à la présence d'un rétrovirus écotrope endogène, puisqu'une incidence beaucoup plus faible de ces états a été observée chez les souris Swiss, exemptes de ce rétrovirus (bien que l'incidence de ces états ait été significativement élevée, par rapport aux témoins). Bien que le système hématopoïétique soit, chez les humains, une cible du déclenchement du cancer dû au butadiène, la relation observée entre l'exposition et la réponse, ne saurait donc être quantitativement extrapolée à l'espèce humaine exempte de ce rétrovirus, lequel présent chez les souris $B6C3F_1$, rend cette souche très susceptible au déclenchement du lymphome. Cependant, on inclut l'information pertinente, pour les besoins de la comparaison.

Il a aussi été avancé que les tumeurs observées dans l'étude sur les rats (c'est-à-dire des glandes mammaires, de la thyroïde, du pancréas, de l'utérus et des testicules) et que, chez les souris, certaines des tumeurs (c'est-à-dire des ovaires et des glandes mammaires) peuvent être liées aux effets exercés sur le système endocrinien. De fait, les tumeurs en ces emplacements sont souvent associées à une perturbation des fonctions à médiation hormonale. En outre, on a aussi observé des effets non néoplasiques ou prénéoplasiques, y compris l'atrophie, la dégénérescence et l'hyperplasie, chez les souris exposées de façon subchronique au butadiène. Cependant, le mécanisme par lequel le butadiène induit des tumeurs en ces endroits n'a pas été convenablement examiné; c'est-à-dire qu'on n'a pas établi si ces tumeurs sont provoquées par un mécanisme auquel pourrait correspondre un seuil d'exposition (p. ex., grâce au déclenchement d'effets à médiation hormonale), bien que cela soit reconnu comme possible. Par ailleurs, les résultats d'essais de détermination de la génotoxicité *in vivo* montrent que le butadiène ou ses métabolites provoquent des effets génétiques dans les organes reproducteurs de nombreuses souches de souris.

À partir de ces considérations, on a estimé le pouvoir cancérogène d'après l'incidence des lymphomes malins, des sarcomes histiocytaires, des hémangiosarcomes cardiaques, des adénomes ou des carcinomes des alvéoles ou

des bronchioles, des adénomes ou des carcinomes hépatocytaires, des papillomes ou des carcinomes des cellules squameuses du préestomac, des adénomes ou des carcinomes de la glande de Harder, des tumeurs de la granulosa et des adéno-acanthomes, des carcinomes ou des tumeurs mixtes malignes des glandes mammaires observés chez les souris B6C3F$_1$ dans l'étude chronique effectuée par le NTP (1993) et l'incidence des tumeurs des glandes mammaires, des adénomes exocrines du pancréas, des tumeurs des cellules de Leydig, des carcinomes de la glande de Zymbal, des adénomes ou des carcinomes des cellules folliculaires de la thyroïde et des sarcomes utérins signalés chez les rats Sprague-Dawley par Hazleton Laboratories Europe Ltd. (1981a). [Les données sur l'incidence des tumeurs dans chacun des sièges considérés sont présentées dans le tableau 3.] À noter que la caractérisation de la relation exposition/réponse est de beaucoup meilleure dans l'étude chez les souris (à cinq niveaux d'exposition très rapprochés) que dans l'étude chez les rats (à uniquement deux niveaux d'exposition très espacés, dont le supérieur était vraisemblablement au-dessus du niveau de saturation métabolique). [NOTA : Bien que l'incidence des tumeurs ait augmenté en plusieurs endroits dans l'organisme des souris B6C3F$_1$ dans l'étude de l'interruption de l'exposition effectuée par le NTP (1993), seules les CT_{05} déterminées d'après une étude de deux ans ont été incluses, cette étude fournit de meilleurs renseignements pour la caractérisation de la relation entre l'exposition et la réponse chez les souris après une longue exposition (c'est-à-dire plus de niveaux d'exposition pendant jusqu'à deux années).]

Dans l'étude du NTP, on a exposé des souris à 0, 6,25, 20, 62,5, 200 ou 625 ppm (0, 13,8, 44,2, 138, 442 ou 1 383 mg/m^3) de butadiène, 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 103 semaines. La survie des souris a diminué avec l'augmentation de la concentration d'exposition; c'est pourquoi, pour réduire au minimum l'effet du taux élevé de mortalité, les données « poly-3-ajustées » présentées dans le rapport du NTP (1993) ont servi à ces calculs. Pour certains types de tumeurs, les données ajustées infléchissaient encore la courbe vers le bas à la concentration maximale. On a, dans ce cas, exclu le groupe exposé à la concentration maximale de la détermination de la CT_{05}. On a calculé les CT_{05} de ces paramètres de mesure par un premier ajustement d'un modèle pluriétagé aux données. Ce modèle pluriétagé répond à la formule suivante :

$$P(d) = 1 - e^{-q_0 - q_1 d - \ldots - q_k d^k}$$

où d est la dose, k est le nombre de groupes soumis à une dose dans l'étude moins un, $P(d)$ est la probabilité, pour l'animal, de présenter une tumeur à la dose d, et $q_i > 0$, $i = 1,\ldots, k$ sont des paramètres à estimer.

Les modèles ont été ajustés à l'aide de GLOBAL82 (Howe et Crump, 1982), et on a effectué pour chaque ajustement du modèle un test x^2 de manque d'ajustement. Les degrés de liberté de ce test sont égaux à k moins le nombre de q_i dont les estimations sont non nulles. Si p est plus petit que 0,05, le manque d'ajustement est significatif. Les résultats de l'ajustement du modèle sont présentés dans le tableau 12. La figure 3 montre le tracé des données et les modèles ajustés.

On a déterminé les CT_{05} comme étant les doses D (en mg/m^3) qui satisfont la relation suivante :

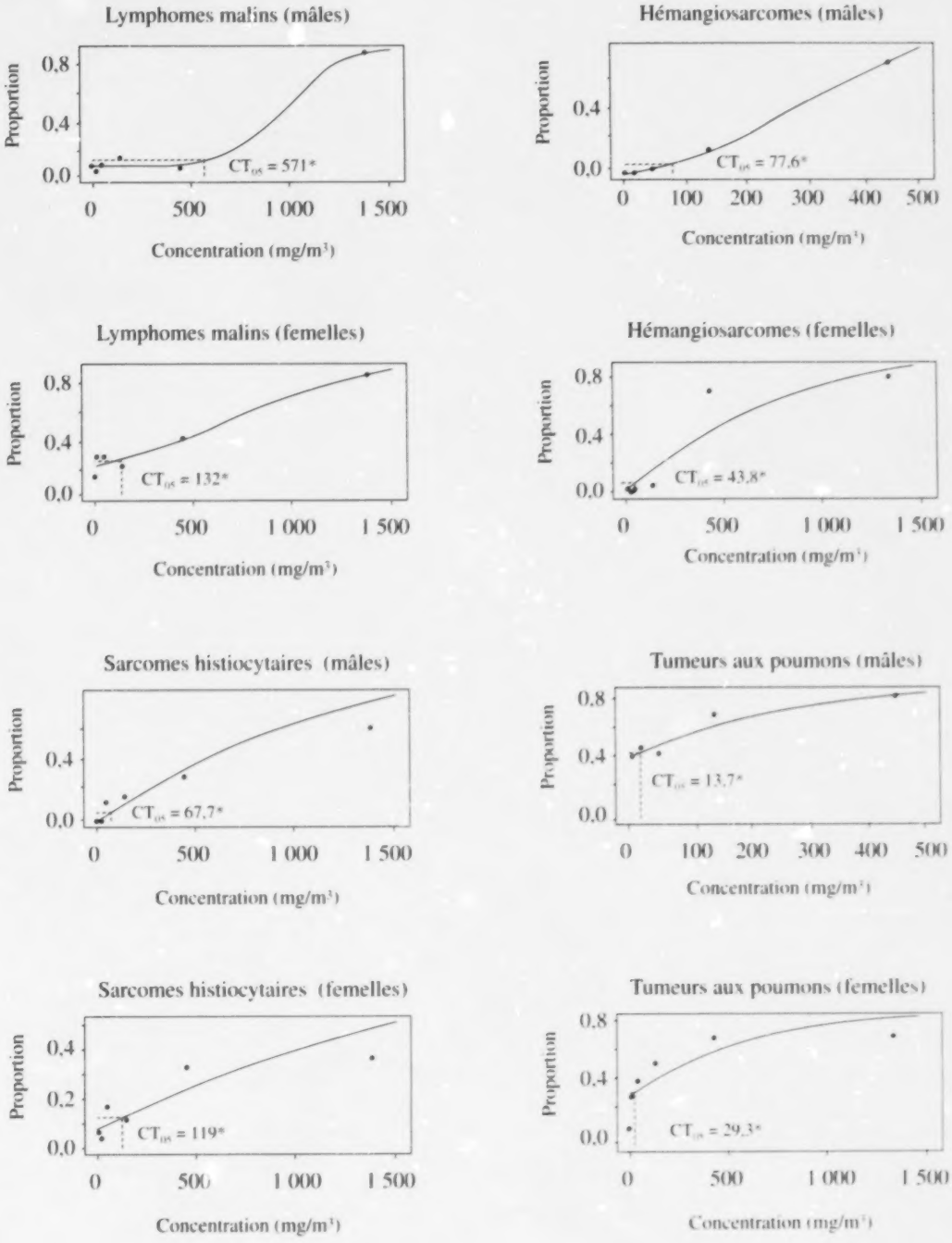
$$\frac{P(D) - P(0)}{1 - P(0)} = 0{,}05$$

puis on les a ajustées en les multipliant par :

$$\frac{6\text{ h/j}}{24\text{ h/j}} \cdot \frac{5\text{ j/sem.}}{7\text{ j/sem}} \cdot \frac{w\text{ sem.}}{104\text{ sem.}} \cdot \left(\frac{w\text{ sem.}}{104\text{ sem.}}\right)^2$$

où, dans le premier terme, qui amortit la dose pour qu'elle soit constante tout au long de la durée de vie d'une souris, w est la durée de l'expérience (103 semaines). Le deuxième facteur

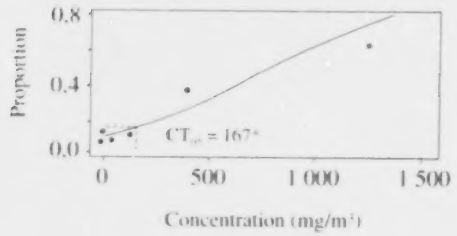
FIGURE 3 Analyse de la relation exposition/réponse pour les tumeurs provoquées par le butadiène chez les souris



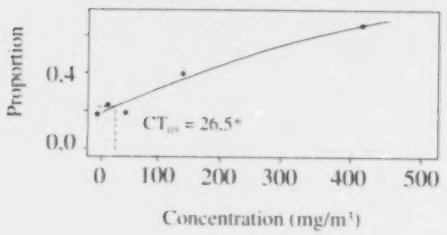
*CT_{05} non adjustée pour une exposition à vie

FIGURE 3 (suite)

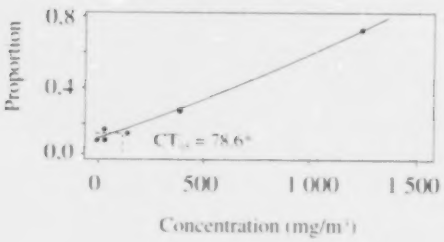
Tumeurs de préestomac (mâles)



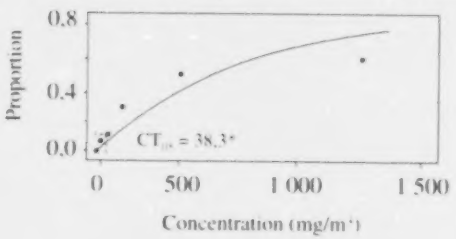
Tumeurs de la glande Harder (femelles)



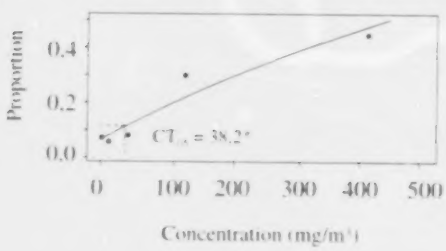
Tumeurs de préestomac (femelles)



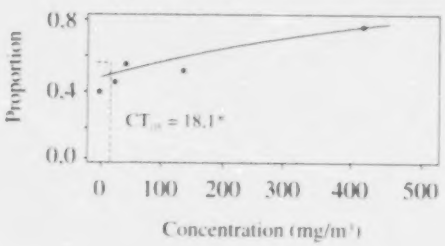
Tumeurs des glandes mammaires (femelles)



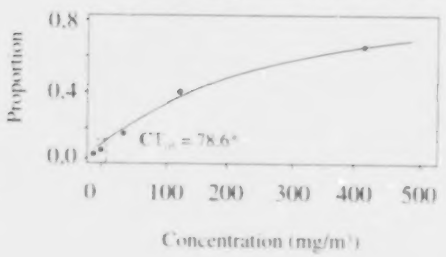
Tumeurs de la granulosa (femelles)



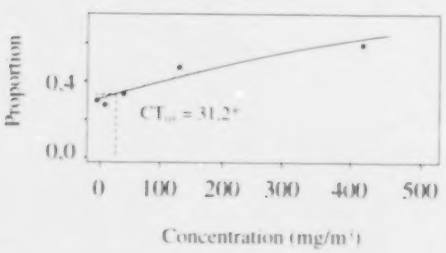
Néoplasmes hépatocytaires (femelles)



Tumeurs de la grande de Harder (mâles)



Néoplasmes hépatocytaires (mâles)



*CT_{05} non ajustée pour une exposition à vie

TABLEAU 12 Estimations du pouvoir cancérogène (CT_{05})[1] du butadiène, d'après les résultats d'essais biologiques avec des animaux expérimentaux

Type de tumeur	Mâles					Femelles				
	CT_{05} (mg/m³)	*l.i.c.* à 95 % (mg/m³)	x^2[2]	df[3]	p[4]	CT_{05} (mg/m³)	*l.i.c.* à 95 % (mg/m³)	x^2	df	p
Souris (d'après NTP, 1993)										
Adénomes ou carcinomes des alvéoles ou des bronchioles	2,4	1,4	1,0	3	0,79	5,2	3,2	9,1	4	0,06
Sarcomes histiocytaires	12	8,4	7,6	5	0,18	21	12	5,4	4	0,25
Hémangiosarcomes cardiaques	14	6,4	0,34	3	0,95	7,6	5,2	18	4	0,00
Papillomes ou carcinomes des cellules squameuses du préestomac	29	13	6,1	3	0,11	14	8,1	4,3	4	0,36
Tumeurs de la granulosa	–	–	–	–	–	6,7	4,4	5,0	3	0,17
Adéno-acanthomes, carcinomes ou tumeurs malignes diverses des glandes mammaires	–	–	–	–	–	6,7	4,9	13	4	0,01
Adénomes ou carcinomes hépatocytaires	3,2	1,9	2,8	2	0,24	5,4	3,2	0,8	3	0,85
Adénomes ou carcinomes de la glande de Harder	2,3	1,7	0,5	2	0,77	4,7	2,7	1,5	2	0,47
Lymphomes malins[5]	99	23	3,3	3	0,35	23	6,9	3,9	3	0,27
Rats (d'après Hazleton Laboratories Europe Ltd., 1981a)										
Adénomes ou carcinomes des glandes mammaires	–	–	–	–	–	6,7	4,7	0	0	–
Adénomes exocrines du pancréas	597	316	1,1	1	0,29	–	–	–	–	–
Tumeurs des cellules de Leydig	161	96	0	1	–	–	–	–	–	–
Adénomes ou carcinomes des cellules folliculaires de la thyroïde	–	–	–	–	–	142	113	0	1	–
Sarcomes utérins	–	–	–	–	–	189	113	0	0	–
Carcinomes de la glande de Zymbal	1 023	905	1	1	0,32	4 872	766	0,06	2	0,97

[1] Les valeurs ont été ajustées pour une exposition à vie.

[2] Statistique de conformité du chi carré.

[3] Degrés de liberté.

[4] Valeur p du test de conformité ($p < 0,05$ dénote un manque significatif d'ajustement).

[5] Les valeurs relatives aux lymphomes malins présentées ici ne servent qu'à des fins de comparaison; les estimations relatives à ces tumeurs n'étant pas considérées comme pertinentes pour l'espèce humaine, en raison de la plus grande sensibilité de ces souris à cet effet associé à la présence d'un rétrovirus endogène.

a été proposé par Peto *et al.* (1984) pour corriger la durée de l'expérience qui n'est pas égale à la durée de vie ordinaire. Comme les tumeurs évoluent beaucoup plus rapidement vers la fin de la vie, on s'attend à une augmentation supérieure à une augmentation linéaire du taux de tumeurs, lorsque l'on observe les animaux, à la recherche de tumeurs, pendant une période plus longue que leur durée de vie ordinaire (ou, inversement, lorsque l'on observe les animaux pendant une période plus courte que leur durée de vie ordinaire). [NOTA : L'application de ce facteur n'influe pas beaucoup sur les valeurs finales, puisqu'il vaut très près de l'unité.] Les valeurs de CT_{05} choisies pour cette étude et leurs limites inférieures de confiance à 95 % (*l.i.c.*) sont présentées dans le tableau 12 et elles varient de 2,3 mg/m³ (*l.i.c.* à 95 % = 1,7 mg/m³) ou à 1,1 ppm (*l.i.c.* à 95 % = 0,79 ppm), dans le cas des tumeurs de la glande de Harder, chez les mâles, jusqu'à 99 mg/m³ (*l.i.c.* à 95 % = 23 mg/m³) ou à 45 ppm (*l.i.c.* à 95 % = 10 ppm) pour les lymphomes malins chez les mâles.

On a aussi calculé le pouvoir cancérogène estimatif, d'après les résultats de l'essai biologique effectué chez les rats Sprague-Dawley (Hazleton Laboratories Europe Ltd., 1981a). Dans cette étude, on a exposé des rats à 0, 1 000 ou 8 000 ppm (0, 2 212 ou 17 696 mg/m³) pendant 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 105 ou 111 semaines (mâles ou femelles, respectivement). On a observé un taux élevé de mortalité à la concentration maximale; c'est pourquoi on a exclu ce groupe de l'analyse, sauf pour les estimations du pouvoir cancérogène des adénomes exocrines du pancréas chez les mâles (pour ce paramètre, l'exclusion du groupe exposé à la concentration maximale aurait entraîné l'infléchissement vers le bas de la relation exposition/réponse). Comme pour les souris, on a ajusté un modèle pluriétagé aux données relatives aux rats à l'aide de GLOBAL82 et on l'a ajusté pour tenir compte de la durée de l'étude (w), par multiplication par le facteur suivant :

$$\frac{6\text{ h/j}}{24\text{ h/j}} \cdot \frac{5\text{ j/sem.}}{7\text{ j/sem}} \cdot \frac{w\text{ sem.}}{104\text{ sem.}} \cdot \left(\frac{w\text{ sem.}}{104\text{ sem.}}\right)^2$$

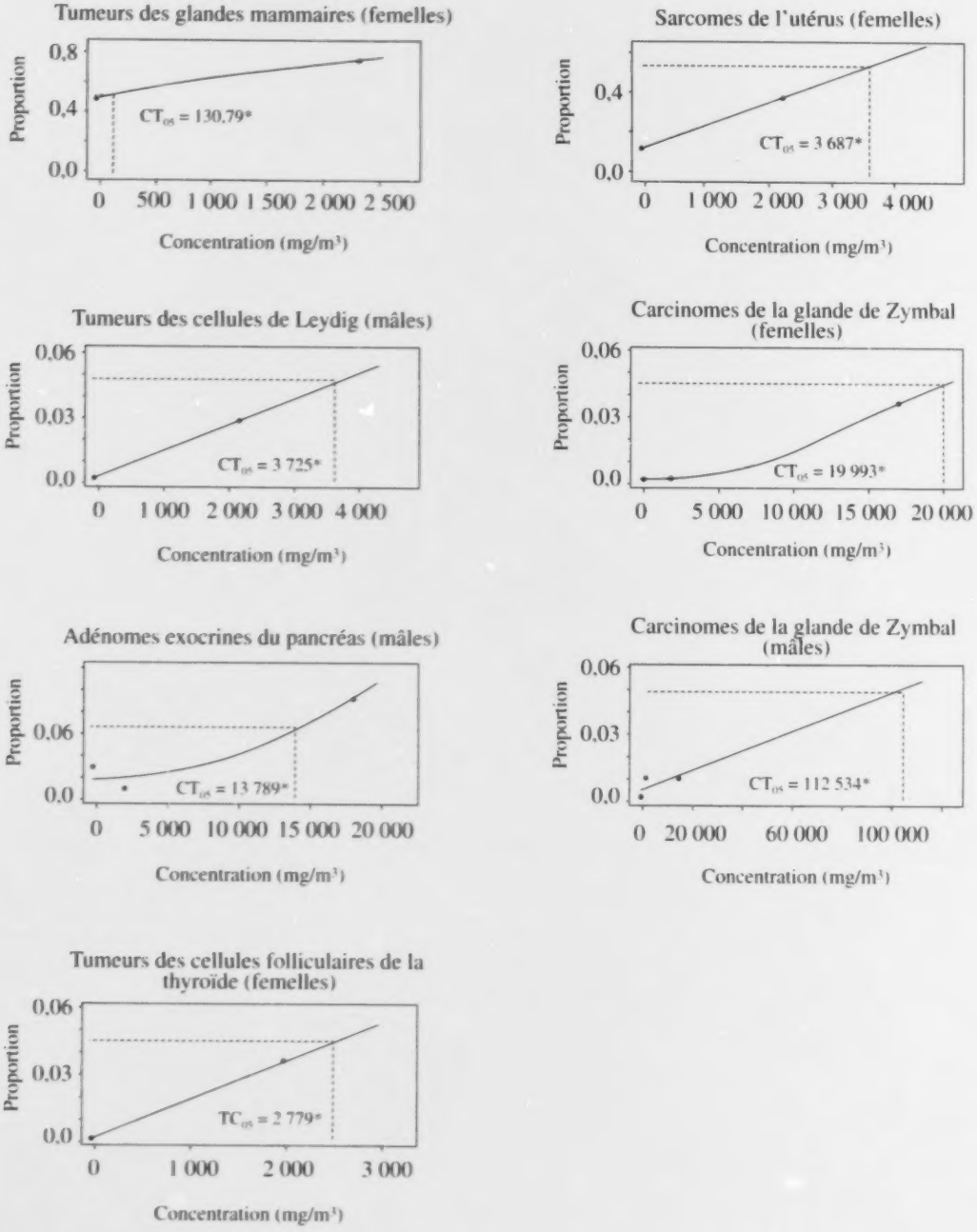
où la durée de l'expérience était de 105 semaines pour les mâles et de 111 semaines pour les femelles. Les courbes de la relation entre l'exposition et la réponse et les valeurs ajustées estimatives des CT_{05} fondées sur cette étude chez les rats sont présentées respectivement dans la figure 4 et dans le tableau 12. Les concentrations de butadiène que l'on a estimées être associées à une incidence accrue de 5 % des tumeurs variaient de 6,7 mg/m³ (*l.i.c.* à 95 % = 4,7 mg/m³) ou 3,0 ppm (l.i.c. à 95 % = 2,1 ppm) à 4 872 mg/m³ (*l.i.c.* à 95 % = 766 mg/m³) ou 2 203 ppm (*l.ic.* à 95 % = 346 ppm) pour les tumeurs des glandes mammaires et de la glande de Zymbal chez les rates, respectivement. Bien que les données disponibles pour l'analyse de la relation entre l'exposition et la réponse des rats soient moins nombreuses que les données sur les souris, il est intéressant de noter la similitude des estimations du pouvoir cancérogène des tumeurs des glandes mammaires (c'est-à-dire 6,7 mg/m³ chez les deux espèces).

D'après la modélisation (à l'aide de THC; Howe, 1995a) de l'incidence des érythrocytes polychromatiques micronucléés chez les souris $B6C3F_1$ exposées au butadiène pendant jusqu'à 15 mois, dans l'étude du NTP, les C_{mem} pour les mutations des cellules somatiques étaient très semblables, vers l'extrémité inférieure de l'intervalle des CT_{05} du déclenchement des tumeurs.

3.3.3.2 Effets non néoplasiques

Dernièrement, on a tenté d'estimer quantitativement le risque de dommages génétiques héréditaires chez l'espèce humaine, en se fondant sur la méthode du parallélogramme et sur des données concernant les micronoyaux de la moelle osseuse et les translocations héritables par l'intermédiaire des pères, chez les souris, ainsi que les aberrations chromosomiques chez

FIGURE 4 Analyse de la relation exposition/réponse pour les tumeurs provoquées par le butadiène chez les rats



*CT_{05} non ajustée pour une exposition à vie

TABLEAU 13 Incidence et gravité de l'atrophie des ovaires observée au cours d'un essai biologique de deux ans chez les souris (NTP, 1993)

Concentration d'exposition (ppm)	Nombre d'animaux examinés	Toutes gravités confondues	Gravité minimale	Gravité faible	Gravité modérée	Gravité marquée
0	49	4	1	2	1	0
6,25	49	19	0	15	4	0
20	48	32	1	23	8	0
62,5	50	42	3	18	21	0
200	50	43	0	9	34	0
625	79	69	0	19	47	3

les lymphocytes des travailleurs exposés (Pacchierotti *et al.*, 1998b). Cependant, compte tenu de l'atrophie signalée des ovaires due à la réduction des follicules primordiaux (à un degré qui empêcherait la reproduction) après exposition chronique des souris à des concentrations de butadiène considérablement plus faibles que celles qui sont associées aux effets négatifs que subissent les testicules, il est souhaitable d'examiner la réponse des cellules germinales des souris femelles au butadiène, puisque ce paramètre pourrait être le plus sensible pour la détermination des estimations quantitatives des dommages héritables. (La détermination de métabolites que l'on croit être toxiques dans les ovaires des souris femelles exposées au butadiène serait également instructive.) C'est pourquoi on ne présente pas de quantification de la relation exposition/réponse pour les dommages génétiques héritables. Cependant, vu la sensibilité en apparence plus grande des organes reproducteurs des souris femelles, on a calculé une concentration de référence pour les effets non néoplasiques dans l'ovaire, qui est considérablement plus protectrice que les dommages héréditaires liés aux mâles qu'ont calculés Pacchierotti *et al.* (1998b). [Bien que le rôle relatif du butadiène dans le déclenchement de l'atrophie observée chez les souris dans l'étude NTP soit nébuleux, comme il en a été question dans la section 3.3.2.2, l'information disponible pour le moment n'est pas considérée suffisante pour rejeter ce paramètre comme ne convenant pas à la quantification de la relation exposition/réponse. Cependant, il ne faudrait pas oublier cette incertitude dans l'interprétation ou l'application des CPM_{os} calculées ci-dessous.]

L'hématotoxicité est considérée comme un effet déterminant, associé à l'exposition au butadiène. Même si le système hématopoïétique semble une cible des cancers provoqués par le butadiène chez l'espèce humaine, les données disponibles sur les effets non néoplasiques éventuels sur ce système ne permettent pas la quantification de la relation entre l'exposition et la réponse. Cependant, comme des changements statistiquement significatifs ont été observés chez les souris uniquement aux concentrations supérieures à celles qui provoquaient d'autres effets toxiques et comme les concentrations de référence déterminées pour les effets sur le sang sont supérieures à celles où surviennent ces autres effets, on ne présente pas ici la quantification de la relation entre l'exposition et les effets hématologiques.

On a observé l'atrophie ovarienne dans les essais biologiques à long terme du NTP (1984, 1993) chez les souris, et dans une étude

TABLEAU 14 Concentrations de référence pour l'atrophie des ovaires

Atrophie des ovaires	C_{PM05} (ppm)	*l.i.c.* à 95 % de la C_{PM05} (ppm)	C_{PM05} (mg/m³)	*l.i.c.* à 95 % de la C_{PM05} (mg/m³)	x^2	df	*p*
Toutes les gravités confondues	2,5	1,9	5,6	4,1	61	4	0,00
Toutes les gravités, à l'exclusion des deux groupes supérieurs de doses	0,25	0,20	0,57	0,44	7,0	2	0,03
Gravité modérée ou marquée	4,3	3,4	9,6	7,6	37,1	4	0,00
Gravité modérée ou marquée, à l'exclusion du groupe supérieur de dose	1,4	1,1	3,1	2,5	2,2	3	0,55

subchronique (Bevan *et al.*, 1996). Bien que limitées, les données disponibles montrent que les rats sont moins sensibles à ces effets, qui peuvent, de nouveau, être la conséquence de variations interspécifiques du métabolisme. C'est pourquoi, bien qu'une recherche supplémentaire sur l'étiologie de l'atrophie ovarienne observée soit souhaitable, les données de cette dernière étude du NTP ne sont pas considérées comme les plus convenables pour la caractérisation de la relation entre l'exposition et la réponse (c'est-à-dire calcul d'une C_{PM05}). Dans cette enquête, l'incidence de l'atrophie des ovaires était notablement accrue d'une façon reliée à l'exposition, à toutes les concentrations testées (c'est-à-dire ≥ 6,25 ppm [≥ 13,8 mg/m³]). La gravité de cet effet a aussi augmenté avec l'exposition (voir le tableau 13).

On a quantifié la relation exposition/réponse dans le cas de l'atrophie ovarienne tirée de cette étude par ajustement du modèle suivant aux données sur la relation dose/réponse (Howe, 1995b) :

$$P(d) = \begin{cases} q_0 & \text{si } d \le d_0 \\ q_0 + (1-q_0)\cdot\left[1-e^{-q_1(d-d_0)-\ldots-q_k(d-d_0)^k}\right] & \text{si } d > d_0 \end{cases}$$

où d est la dose, k le nombre de groupes de doses de l'étude moins un, $P(d)$ la probabilité, pour l'animal, de manifester l'effet à la dose d, et $q_i > 0$, $i = 1,\ldots, k$ et d_0 sont des paramètres à estimer. Les modèles ont été ajustés à l'aide de THRESH (Howe, 1995b), et on a calculé les C_{PM05} à la dose D qui satisfait la relation suivante :

$$\frac{P(D) - P(0)}{1 - P(0)} = 0{,}05$$

Pour chacun des ajustements des modèles, on a effectué un test x^2 de manque d'ajustement. Les degrés de liberté de ce test sont égaux à k moins le nombre de q_i dont les estimations sont non nulles. Une valeur p inférieure à 0,05 indique un manque significatif d'ajustement.

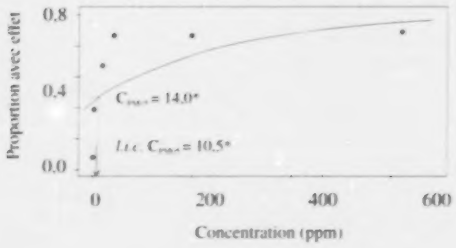
On a ensuite amorti la C_{PM05} pour qu'elle soit constante au cours de la durée de vie ordinaire d'une souris, en la multipliant par le facteur suivant :

$$\frac{6 \text{ heures/jour}}{24 \text{ heures/jour}} \cdot \frac{5 \text{ jours/sem.}}{7 \text{ jours/sem.}}$$

Les C_{PM05} résultantes et l'information sur le manque d'ajustement de tous les modèles sont présentées dans le tableau 14.

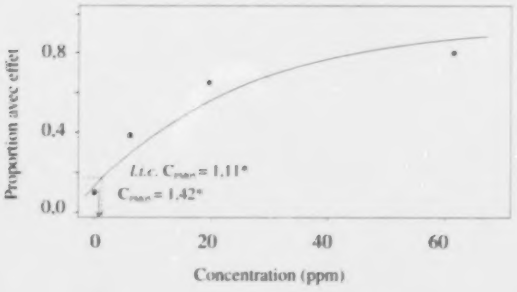
Le modèle était ajusté aux six groupes d'exposition présentant un manque notable d'ajustement, en raison, probablement, du fait que la courbe s'élève brusquement puis plafonne aux trois groupes les plus exposés. Les tracés des données et le modèle ajusté sont visualisés dans la figure 5. Comme on recherche un bon ajustement dans les parages de la C_{PMIS} (à proximité de 6,25 ppm [13,8 mg/m³]), on a soumis de nouveau le modèle à un ajustement, en omettant les deux groupes les plus exposés. Ce modèle indique, une fois encore, un manque marginal d'ajustement. Le graphique (fig. 6) montre que ce modèle procure un ajustement visuel raisonnable aux données, mais que la C_{PMIS} est incertaine, faute d'ajustement de la part du modèle.

FIGURE 5 Analyse de la relation exposition/réponse pour l'atrophie des ovaires chez les souris



*C_{PMIS} et *l.i.c.* non ajustés pour une exposition à vie.

FIGURE 6 Analyse de la relation exposition/réponse pour l'atrophie des ovaires chez les souris, à l'exception des groupes exposés aux deux doses maximales

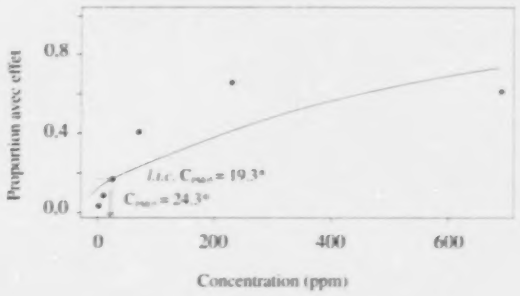


*C_{PMIS} et *l.i.c.* non ajustés pour une exposition à vie.

Le calcul de la C_{PMIS} du modèle excluant les groupes soumis aux deux doses maximales a donné 0,57 mg/m³, avec une *l.i.c.* à 95 % de 0,44 mg/m³.

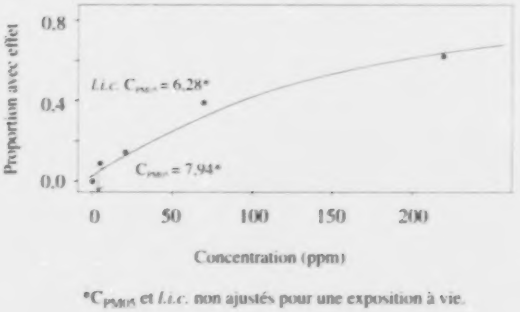
Si l'on n'incluait que les animaux ayant souffert d'une atrophie modérée ou marquée des ovaires et appartenant à tous les groupes d'exposition, la C_{PMIS} serait de 9,6 mg/m³ (*l.i.c.* à 95 % = 7,6 mg/m³), bien que, une fois encore, le manque d'ajustement soit notable (fig. 7). Si l'on exclut le groupe soumis à l'exposition maximale, la C_{PMIS} pour l'atrophie modérée ou marquée des ovaires passe à 3,1 mg/m³, avec une *l.i.c.* à 95 % de 2,5 mg/m³ (fig. 8).

FIGURE 7 Analyse de la relation exposition/réponse pour l'atrophie modérée et marquée des ovaires



*C_{PMIS} et *l.i.c.* non ajustés pour une exposition à vie.

FIGURE 8 Analyse de la relation exposition/réponse pour l'atrophie modérée et marquée des ovaires, à l'exclusion du groupe exposé à la dose maximale



*C_{PMIS} et *l.i.c.* non ajustés pour une exposition à vie.

3.3.4 Caractérisation du risque pour la santé humaine

Le butadiène est libéré dans l'atmosphère canadienne par des sources ponctuelles industrielles et des sources diffuses, celles-ci étant surtout dues à une combustion incomplète. Chez les Canadiens en général, son assimilation se fait principalement par la voie des airs, l'assimilation par d'autres milieux étant probablement négligeable en comparaison. La caractérisation du risque pour la santé humaine doit donc s'attacher à la population générale exposée par l'air extérieur et intérieur, dans l'environnement général et à la population exposée par l'air, à proximité des sources ponctuelles industrielles.

Pour les composés, tels que le butadiène, auxquels correspondent un nombre suffisant de données pour étayer un mode plausible de déclenchement des tumeurs par interaction directe avec le matériel génétique, on compare les estimations de l'exposition avec des estimations quantitatives du pouvoir cancérogène (ou IPE), afin de caractériser le risque et de fournir des orientations pour l'établissement des priorités en vue d'actions à prendre (c'est-à-dire analyse des options pour réduire l'exposition) sous le régime de la LCPE (Santé Canada, 1994).

COMPARAISON DES ESTIMATIONS DU POUVOIR CANCÉROGÈNE ET DES DEGRÉS D'EXPOSITION

Exposition	Pouvoir cancérogène (CT_{01} ou CT_{05})	Marge entre le pouvoir cancérogène et l'exposition	Priorité des mesures à prendre*
		Indice du pouvoir d'exposition (IPE)	
1,0 µg/m³ (95e percentile pour tous les emplacements au Canada)	1,7 mg/m³ (CT_{01} pour la leucémie chez les humains)	1 700	Modérée
		$5,9 \times 10^{-4}$	
	2,3 mg/m³ (CT_{05} pour le siège le plus sensible aux tumeurs chez les souris [glande de Harder])	2 300	Élevée
		$4,3 \times 10^{-4}$	
	1,7 mg/m³ (*l.i.c.* à 95 % de la CT_{05} pour le siège le plus sensible aux tumeurs chez les souris)	1 700	Élevée
		$5,9 \times 10^{-4}$	
	6,7 mg/m³ (CT_{05} pour le siège le plus sensible aux tumeurs chez les rats [glandes mammaires])	6 700	Élevée
		$1,5 \times 10^{-4}$	
	4,7 mg/m³ (*l.i.c.* à 95 % de la CT_{05} pour le siège le plus sensible aux tumeurs chez les rats)	4 700	Élevée
		$2,1 \times 10^{-4}$	
1,3 µg/m³ (95e percentile dans le scénario raisonnablement le plus pessimiste)	1,7 mg/m³ (CT_{01} pour la leucémie chez les humains)	1 300	Modérée
		$7,6 \times 10^{-4}$	
	2,3 mg/m³ (CT_{05} pour le siège le plus sensible aux tumeurs chez les souris [glande de Harder])	1 800	Élevée
		$5,7 \times 10^{-4}$	
	1,7 mg/m³ (*l.i.c.* à 95 % de la CT_{05} pour le siège le plus sensible aux tumeurs chez les souris)	1 300	Élevée
		$7,6 \times 10^{-4}$	

COMPARAISON DES ESTIMATIONS DU POUVOIR CANCÉROGÈNE ET DES DEGRÉS D'EXPOSITION

Exposition	Pouvoir cancérogène (CT_{01} ou CT_{05})	Marge entre le pouvoir cancérogène et l'exposition	Priorité des mesures à prendre*
		Indice du pouvoir d'exposition (IPE)	
	6,7 mg/m³ (CT_{05} pour le siège le plus sensible aux tumeurs chez les rats [glandes mammaires])	5 200	Élevée
		$1,9 \times 10^{-4}$	
	4,7 mg/m³ (*l.i.c.* à 95 % de la CT_{05} pour le siège le plus sensible aux tumeurs chez les rats)	3 600	Élevée
		$2,8 \times 10^{-4}$	
6,4 µg/m³ (95e percentile dans la zone sous l'influence des sources ponctuelles industrielles)	1,7 mg/m³ (CT_{01} pour la leucémie chez les humains)	270	Élevée
		$3,8 \times 10^{-3}$	
	2,3 mg/m³ (CT_{05} pour le siège le plus sensible aux tumeurs chez les souris [glande de Harder])	360	Élevée
		$2,8 \times 10^{-3}$	
	1,7 mg/m³ (*l.i.c.* à 95 % de la CT_{05} pour le siège le plus sensible aux tumeurs chez les souris)	270	Élevée
		$3,8 \times 10^{-3}$	
	6,7 mg/m³ (CT_{05} pour le siège le plus sensible aux tumeurs chez les rats [glandes mammaires])	1 000	Élevée
		$9,6 \times 10^{-4}$	
	4,7 mg/m³ (*l.i.c.* à 95 % de la CT_{05} pour le siège le plus sensible aux tumeurs chez les rats)	730	Élevée
		$1,4 \times 10^{-3}$	

* Pour les IPE calculés d'après une CT_{01} découlant des données épidémiologiques, la priorité de l'étude d'options visant à réduire l'exposition est considérée comme élevée, modérée ou faible si les IPE se révèlent être de 10^{-3} ou plus, de 10^{-4} à 10^{-3} ou de moins de 10^{-4}, respectivement. Si les IPE sont calculés d'après une CT_{05} découlant de données d'expérience avec des animaux de laboratoire, la priorité de l'étude d'options visant à réduire l'exposition est considérée comme élevée, modérée ou faible si les IPE se révèlent être de $2,0 \times 10^{-4}$ ou plus, de $2,0 \times 10^{-6}$ à $2,0 \times 10^{-4}$ ou de moins de $2,0 \times 10^{-6}$, respectivement.

On a calculé les concentrations tumorigènes d'après les données d'études épidémiologiques et d'enquêtes chez les animaux de laboratoire. Pour l'enquête épidémiologique déterminante (Delzell *et al.*, 1995), on a considéré qu'une CT_{01} (c'est-à-dire la concentration associée à une augmentation de 1 % de la mortalité due à la leucémie) était la bonne mesure du pouvoir cancérogène, puisque la majorité des données observables tombent dans cet intervalle. Bien que quatre modèles mathématiques différents aient été pris en considération, la CT_{01} produite par le modèle le mieux ajusté valait 1,7 mg/m³.

On a calculé en les posant égales à des CT_{05} (c'est-à-dire la concentration associée à une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs), les valeurs estimatives du pouvoir cancérogène, d'après les données concernant les animaux de laboratoire. D'après l'étude d'une durée de deux ans effectuée chez les souris (NTP, 1993), les CT_{05} variaient de 2,3 mg/m³ (*l.i.c.* à 95 % = 1,7 mg/m³) à 99 mg/m³ (*l.i.c.* à 95 % = 23 mg/m³). Les CT_{05} calculées d'après l'étude plus limitée chez les rats (*Hazleton Laboratories Europe Ltd.*, 1981a) variaient de 6,7 mg/m³ (*l.i.c.* à 95 % = 4,7 mg/m³) à 4 872 mg/m³ (*l.i.c.* à 95 % = 766 mg/m³).

COMPARAISON DES ESTIMATIONS DU POUVOIR NON CANCÉROGÈNE ET DES DEGRÉS D'EXPOSITION

Exposition	Pouvoir non cancérogène (C_{PM05})	Marge entre le pouvoir non cancérogène et l'exposition*	Priorité des mesures à prendre*
		Indice du pouvoir d'exposition (IPE)*	
1,0 µg/m³ (95e percentile pour tous les emplacements au Canada)	0,57 mg/m³ (C_{PM05} correspondant à l'atrophie des ovaires de souris)	570	Élevée
		$1,8 \times 10^{-3}$	
	0,44 mg/m³ (l.i.c. à 95 % de la C_{PM05} correspondant à l'atrophie des ovaires de souris)	440	Élevée
		$2,3 \times 10^{-3}$	
1,3 µg/m³ (95e percentile dans le scénario raisonnablement le plus pessimiste)	0,57 mg/m³ (C_{PM05} correspondant à l'atrophie des ovaires de souris)	440	Élevée
		$2,3 \times 10^{-3}$	
6,4 µg/m³ (95e percentile dans la zone sous l'influence des sources ponctuelles industrielles)	0,44 mg/m³ (l.i.c. à 95 % de la C_{PM05} correspondant à l'atrophie des ovaires de souris)	340	Élevée
		$3,0 \times 10^{-3}$	
	0,57 mg/m³ (C_{PM05} correspondant à l'atrophie des ovaires de souris)	90	Élevée
		$1,1 \times 10^{-2}$	
	0,44 mg/m³ (l.i.c. à 95 % de la C_{PM05} correspondant à l'atrophie des ovaires de souris)	70	Élevée
		$1,5 \times 10^{-2}$	

* Si le mode d'action comporte une interaction avec le matériel génétique.

Les valeurs découlant d'études chez les humains sont préférées comme base de comparaison avec l'exposition estimative afin de caractériser les risques. S'il existe un certain nombre d'incertitudes dans l'emploi des données épidémiologiques, tant pour l'évaluation du risque que pour l'analyse de la relation entre l'exposition et la réponse (voir la section 3.3.5), ce sont probablement beaucoup moins que des incertitudes reliées à l'extrapolation entre les espèces. En outre, le pouvoir cancérogène estimatif pour les humains est semblable à celui que l'on a calculé d'après les études biologiques du cancer chez les animaux expérimentaux. (De fait, bien qu'elles se trouvent dans une partie de la courbe de la relation entre l'exposition et la réponse où les données sont plus clairsemées, les CT_{05} calculées à partir des données épidémiologiques [par opposition aux CT_{01} présentées ci-dessus] se situent — et il convient de le noter — à l'intérieur de la gamme des valeurs découlant des études sur les rongeurs.)

En se fondant sur les estimations de l'exposition présentées ci-dessus (voir la section 3.3.1), 95 % de la population est exposée à des concentrations de butadiène dans l'air extérieur de 1,0 µg/m³ ou moins. Pour la proportion de la population générale qui est régulièrement exposée à des concentrations supérieures de butadiène dans les zones urbaines (c'est-à-dire le scénario raisonnablement le plus pessimiste), le 95e percentile de la répartition des concentrations est 1,3 mg/m³. Dans la seule région du Canada identifiée comme ayant une source ponctuelle industrielle, le 95e percentile de la répartition des concentrations est 6,4 µg/m³.

Les marges entre le pouvoir cancérogène et l'exposition estimative de la population générale (cas raisonnablement le plus pessimiste et exposition au milieu ambiant) et celle qui vit à proximité d'une source ponctuelle sont présentées dans le tableau ci-dessus. D'après ces marges, on considère comme modérée à élevée la priorité de l'étude d'options visant à réduire l'exposition de la population générale au milieu ambiant et comme élevée la priorité de la recherche visant à réduire l'exposition de la population vivant à proximité des sources ponctuelles industrielles.

Comme le butadiène a la capacité relative de provoquer certains effets non cancéreux, ces paramètres de mesure sont également importants pour la caractérisation du risque. Comme on l'a évoqué ci-dessus, on a calculé une concentration de référence (C_{PARIS}) de 0,57 mg/m^3 (*l.i.c.* à 95 % = 0,44 mg/m^3) d'après les données sur l'incidence de l'atrophie des ovaires de toutes les gravités (c'est-à-dire toxicité pour la fonction de reproduction des femelles) chez des souris exposées au butadiène pendant jusqu'à deux ans (NTP, 1993). Si l'incertitude entoure la pertinence, pour l'espèce humaine, de l'atrophie des ovaires observée chez les souris (voir la section 3.3.5), la C_{PARIS} est cependant légèrement inférieure à l'extrémité inférieure de la gamme de valeurs du pouvoir cancérogène estimées d'après l'incidence des tumeurs, dans la même étude chez les souris, de même qu'à la CT_{05} pour le cancer, d'après les données épidémiologiques. Le mode de déclenchement de l'atrophie des ovaires est inconnu. Cependant, si on pose (de façon raisonnable) que le mode d'action est relié à celui qui déclenche les tumeurs (c'est-à-dire interaction directe avec le matériel génétique), la priorité des mesures à prendre, d'après la marge existante entre le pouvoir estimatif et l'exposition, est considérée comme élevée. À noter, toutefois, que même si le mode de déclenchement de l'atrophie des ovaires ne fait pas interagir directement le matériel génétique, la marge entre l'exposition et la concentration entraînant un effet (c'est-à-dire à laquelle une concentration tolérable est normalement établie) reste inadéquate — c'est-à-dire que les concentrations d'exposition au Canada sont de 90 à 570 fois plus faibles que la concentration de référence présentée ci-dessous. En conséquence, la priorité des mesures à prendre (c'est-à-dire de la recherche d'options visant à réduire l'exposition), fondée sur cet effet, est considérée comme élevée.

D'après la comparaison de l'exposition estimative et de la capacité de provoquer la leucémie chez les humains ainsi que des effets cancéreux et non cancéreux chez les animaux expérimentaux et compte tenu du degré de confiance dans la base de données dont s'inspiraient les mesures quantitatives de la toxicité, la priorité globale d'examen d'options visant à réduire l'exposition au butadiène dans l'environnement général au Canada, uniquement d'après les éventuels effets nocifs pour la santé, est considérée comme modérée à élevée.

3.3.5 Incertitudes et degré de confiance liés à la caractérisation du risque pour la santé humaine

On peut être certain à un haut degré que le butadiène est rejeté dans l'air ambiant du Canada en quantités notables dans les gaz d'échappement. On peut être certain, à un degré modéré : que les émissions de butadiène sont moins considérables dans les gaz d'échappement des véhicules bien entretenus, équipés de convertisseurs catalytiques, que dans ceux des vieux véhicules non équipés de ces convertisseurs, que les émissions dues à l'évaporation au cours du plein d'essence et du fonctionnement des véhicules contribuent moins aux concentrations de butadiène dans l'air ambiant que les émissions dans les gaz d'échappement.

On peut être certain, à un degré modéré, que le butadiène n'est pas libéré dans l'environnement canadien en quantités considérables par les sources industrielles du Canada, puisqu'une seule source ponctuelle majeure (c'est-à-dire à Sarnia en Ontario) de rejets dans l'atmosphère a été identifiée. Même si on peut être quelque peu incertain que les mesures disponibles du butadiène dans les échantillons prélevés durant quelques jours à proximité de cette source sont représentatives de l'exposition à long

terme de la population, puisque les échantillons ont été prélevés jusqu'à quelques kilomètres de la source, on peut être certain, à un degré modéré, qu'une partie de la population serait exposée aux concentrations mesurées. On peut être certain, à un haut degré, que les populations rurales sont exposées à des concentrations moindres de butadiène dans l'air ambiant que celles de régions fortement peuplées.

Les données disponibles sur les concentrations de butadiène dans l'air ambiant au Canada sont assez considérables. Une forte proportion des nombreux échantillons de plusieurs lieux d'échantillonnage répartis dans tout le pays renfermait des concentrations de butadiène supérieures au seuil de détection. C'est pourquoi on peut être certain, à un degré élevé, des estimations de l'exposition au butadiène par l'air ambiant.

L'aspect contraignant le plus l'évaluation de l'exposition est le manque de données sur les concentrations de butadiène dans l'air intérieur. C'est une lacune grave, puisque les gens passent beaucoup plus de temps à l'intérieur qu'à l'extérieur. Vu l'absence de sources dans l'air intérieur, on peut être raisonnablement certain que les concentrations de butadiène dans les ambiances intérieures sont semblables aux concentrations dans l'air ambiant local.

On a mesuré des concentrations supérieures de butadiène dans l'air intérieur où l'on savait que de la fumée de tabac ambiante était présente. Cependant, les données sur les concentrations de butadiène dans l'air intérieur contaminé par la fumée de tabac sont très variables et elles ne sont pas suffisantes pour définir de façon raisonnable l'intervalle des concentrations moyennes. Néanmoins, on peut être certain, à un degré élevé, que les non-fumeurs passant une partie considérable de leur temps dans les ambiances intérieures enfumées sont exposés à des concentrations supérieures de butadiène que les non-fumeurs non exposés à la fumée de tabac ambiante. On peut être certain, à un degré élevé, que les fumeurs sont exposés à des concentrations supérieures de butadiène et qu'ils en assimilent journellement plus que les non-fumeurs. Cependant, il n'existe pas de données fiables et récentes sur la teneur en butadiène dans la fumée principale des cigarettes canadiennes.

On peut être quelque peu moins certain que le butadiène monomère ne se libère pas en quantités décelables des produits de consommation (p. ex., matériaux de synthèse) dans la composition desquels entre ce composé. Bien que certaines activités culinaires contribuent aux concentrations de butadiène dans l'air intérieur, les données ne sont pas suffisantes pour en préciser la source ou les activités ou pour déterminer un intervalle d'émissions de butadiène au cours de la cuisson.

Bien que les données sur les concentrations de butadiène dans les produits alimentaires soient peu abondantes, on peut être certain, à un degré raisonnable, que la nourriture ne représente pas une source importante d'exposition, d'après les propriétés physico-chimiques de la substance et vu que celle-ci est principalement libérée dans l'air ambiant (où elle subsistera probablement sans se répartir dans d'autres milieux). De même, en dépit du peu de données sur les concentrations de butadiène dans l'eau potable, on peut être certain, à un degré raisonnable, que cette eau n'est pas une source importante d'exposition du grand public au Canada, vu la volatilité et les formes de rejets du composé.

Il existe un certain degré d'incertitude quant à la satisfaction des critères de causalité par la masse des preuves épidémiologiques sur l'existence d'une association entre le butadiène et la leucémie. Il semble notamment que l'on manque de suite logique, puisque l'augmentation observée de la mortalité due à la leucémie chez les travailleurs du caoutchouc styrène-butadiène n'a pas été observée dans les cohortes des travailleurs en contact avec le monomère (bien qu'il existe des preuves d'une association avec d'autres formes de cancers lymphohématopoïétiques, particulièrement chez les travailleurs à court terme). Cela peut être relié à la nature de l'exposition au butadiène et à d'autres substances dans ces deux industries. Cependant, vu les preuves écrasantes du pouvoir cancérogène et génotoxique manifesté chez les animaux

expérimentaux, l'information disponible sur les différences de sensibilité entre les espèces, probablement reliée à des différences de métabolisme, et vu la variabilité interindividuelle considérable du métabolisme des métabolites que l'on croit être toxiques, dans la population humaine, vu aussi les preuves limitées de la génotoxicité chez les populations de travailleurs exposés, il est probable, à un degré élevé de confiance, que le butadiène est cancérogène pour les humains. D'après la vaste base de données sur la génotoxicité du butadiène et de ses principaux métabolites, *in vitro* comme *in vivo*, pour les cellules somatiques et germinales, le butadiène provoque, à un degré élevé de confiance l'apparition de tumeurs (et peut-être d'autres effets) par interaction directe avec le matériel génétique.

Bien que l'évaluation de l'exposition de la cohorte déterminante de travailleurs soit probablement l'une des plus complètes à être publiée jusqu'à ce jour, les estimations du pouvoir cancérogène découlant de cette étude sont entachées d'incertitude, principalement en raison du fait que les estimations de l'exposition se fondent sur un nombre limité seulement de données antérieures réelles de surveillance*. Par exemple, lorsque l'exposition des travailleurs d'une usine a été réexaminée, les estimations concernant plusieurs groupes d'emplois ont changé du simple au double ou au triple (les estimations ont décuplé dans le cas d'un groupe professionnel). En outre, si on excepte l'intégration de l'exposition au styrène en tant que variable de stratification dans les analyses, on n'a pas pu tenir compte des interactions potentielles entre diverses expositions professionnelles dans le calcul du pouvoir cancérogène fondé sur les observations de cette cohorte. On a aussi montré que le polymorphisme génétique de plusieurs enzymes participant au métabolisme du butadiène influe sur la sensibilité aux effets toxiques de la substance. De même, comme l'information sur le génotype des enzymes pertinentes n'était pas disponible sur cette nombreuse cohorte et comme une petite quantité seulement de l'information sur sa répartition dans la population générale a été retrouvée, il est impossible de déterminer à quel point la susceptibilité génétique de la cohorte étudiée au butadiène est représentative de celle de la population générale.

Pour ce qui concerne la quantification de la relation entre l'exposition et la réponse ainsi que les estimations du pouvoir cancérogène d'après les données épidémiologiques, l'incapacité de n'importe lequel des modèles de prévoir avec régularité les taux de leucémie dans l'étude de validation ajoute à l'incertitude. En outre, le petit nombre de cas de leucémie modélisés contribue à l'instabilité des modèles. Cependant, l'étroitesse de la gamme des estimations du pouvoir cancérogène dans les quatre modèles (c'est-à-dire de 1,4 à 4,3 mg/m^3) accroît la confiance dans les pouvoirs cancérogènes calculés.

Vu la variabilité probable du métabolisme du butadiène dans la population humaine, en raison du polymorphisme génétique des enzymes pertinentes, les estimations du pouvoir cancérogène de même que les concentrations de référence des effets non cancéreux fondés sur les études avec des souris sont à juste titre considérées comme prudentes. Cependant, en raison de la forte mortalité dans l'étude avec les souris dans laquelle on a pu le mieux caractériser la relation entre l'exposition et la réponse et en raison des limites de l'étude avec les rats (forte mortalité à la concentration maximale d'exposition sur deux concentrations séparées par un intervalle important), il existe un degré modéré d'incertitude dans les estimations du pouvoir cancérogène déduit des enquêtes avec les animaux de laboratoire. Il convient de noter que si les marges calculées entre l'exposition et le pouvoir cancérogène présentées dans les lignes qui précèdent et servant de base à la détermination de la priorité des options visant à réduire l'exposition étaient les *l.i.c.* à 95 % des CT_{05} pour les tumeurs chez les souris, les valeurs ne différeraient que d'un facteur de 1,4 à 3,3 (c'est-à-dire qu'elles seraient du même ordre de grandeur) de celles qui ont été calculées d'après les

* Bien qu'il ait été impossible de caractériser quantitativement l'incertitude concernant ces estimations de l'exposition et les répercussions de cette incertitude sur les estimations du pouvoir cancérogène, les données actuellement collectées permettraient une caractérisation éventuellement plus quantitative (Lynch, 1998).

estimations ponctuelles; de même, l'emploi des *l.i.c.* à 95 % pour les CT_{05} pour les tumeurs chez les rats aboutirait à un écart par un facteur de 1,1 à 6,4 dans les marges entre l'exposition et le pouvoir cancérogène. Bien que les marges et les mesures du risque (IPE) présentées dans les lignes qui précèdent aient été basées sur la comparaison du 95e percentile des données d'exposition de chaque scénario, il faut noter aussi que, l'emploi de la concentration médiane (c'est-à-dire du 50e percentile) et soit les estimations ponctuelles du pouvoir cancérogène, soit les *l.i.c.* à 95 % qui leur sont associées entraîneraient un écart quintuple dans les valeurs résultantes pour la population générale et un écart décuple dans les valeurs se rapportant à la population d'une région sous l'influence d'une source ponctuelle. Cependant, pour presque tous les scénarios d'exposition, la priorité de la recherche d'options pour réduire l'exposition resterait modérée à élevée.

L'incertitude entoure la pertinence, pour l'espèce humaine, de l'atrophie des ovaires observée chez les souris, vu l'absence de données sur le rôle relatif du butadiène dans l'étiologie de ces lésions. Il faut donc, nécessairement, interpréter avec prudence les mesures quantitatives de la relation entre la dose et la réponse élaborées d'après cela. En outre, la C_{PMOS} présentée précédemment se fondait sur l'inclusion de l'atrophie des ovaires, à tous les degrés de gravité, y compris la « minimale », dont la signification biologique n'est pas claire. Si l'on ne tient compte que de lésions d'une gravité modérée ou marquée, la C_{PMOS} qui en résulte et, partant, la marge calculée entre l'exposition et la concentration entraînant un effetet les IPE différeraient du quintuple environ. (NOTA : l'emploi de la *l.i.c.* à 95 % des C_{PMOS} de l'atrophie à tous les degrés de gravité ou seulement au degré modéré ou marqué entraînerait seulement une différence du simple et demi au triple dans la mesure du risque.) Cependant, la masse de la preuve de la causalité pour l'association entre le butadiène et ces effets chez les souris et la valeur relativement faible de la mesure de la relation entre la dose et la réponse, comparativement à la valeur d'autres types d'effets, font qu'on estime comme très prioritaires les enquêtes supplémentaires dans ce domaine.

3.4 Conclusions

LCPE 1999, 64*a*) : D'après les analyses de la pire situation susceptible d'être observée au Canada, les quotients de risque relatifs à l'eau, à l'air et au sol sont inférieurs à l'unité. Les risques environnementaux associés aux concentrations probables de butadiène au Canada semblent donc faibles. D'après les données disponibles, on a conclu qu'il est peu probable que le butadiène pénètre ou pourra pénétrer dans l'environnement en une quantité ou en une concentration ou dans des conditions ayant ou de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique. En conséquence, le butadiène n'est pas considéré comme « toxique » au sens de l'alinéa 64*a*) de la LCPE 1999.

LCPE 1999, 64*b*) : Le butadiène ne participe pas à la destruction de l'ozone stratosphérique et il ne contribue probablement pas beaucoup aux changements climatiques. D'après son abondance et sa réactivité dans l'atmosphère, de concert avec d'autres matières organiques volatiles réactives, il contribue à la formation d'ozone troposphérique. C'est pourquoi, d'après les données disponibles, on a conclu qu'il pénètre dans l'environnement en une quantité ou en une concentration ou dans des conditions constituant ou de nature à constituer un danger pour l'environnement essentiel à la vie. En

conséquence, on considère le butadiène comme « toxique » au sens de l'alinéa 64*b*) de la LCPE 1999.

LCPE 1999, 64*c*) : Les données disponibles confirment un mode plausible d'action pour le déclenchement des tumeurs (et peut-être des effets connexes sur la fonction de reproduction, bien qu'elles ne soient pas concluantes à cet égard) par le butadiène, faisant appel à une interaction directe avec le matériel génétique. À partir de ces données, on considère le butadiène comme « toxique » au sens de l'alinéa 64*c*) de la LCPE 1999. Cette façon de faire cadre avec l'objectif selon lequel il faut réduire dans la mesure du possible l'exposition aux composés susceptible de déclencher le cancer (et peut-être d'autres effets) par interaction directe avec le matériel génétique, et l'on pare ainsi à la nécessité d'établir un niveau de minimis arbitraire de risque pour la détermination du caractère « toxique » au sens de la LCPE 1999. D'après la comparaison de l'exposition estimative au pouvoir de déclenchement de la leucémie chez les humains et de déclenchement d'effets cancéreux et non cancéreux chez les animaux de laboratoire, ainsi que compte tenu du degré de confiance dans la base de données sur lesquelles reposent les mesures quantitatives de la toxicité, on considère comme modérée à élevée la priorité globale d'une étude des options visant à réduire l'exposition au butadiène dans l'environnement en général au Canada, uniquement d'après les effets nocifs éventuels de la substance sur la santé.

Conclusion générale : À partir d'une évaluation critique des données pertinentes, on considère le butadiène comme toxique au sens de l'article 64 de la LCPE 1999.

3.5 Considérations relatives au suivi (mesures à prendre)

Le butadiène contribue à la formation par voie photochimique d'ozone troposphérique. Il est donc recommandé de s'attaquer aux principales sources de butadiène, dans le cadre de plans de gestion des substances organiques volatiles contribuant à la formation de l'ozone troposphérique.

D'après la comparaison des estimations de l'exposition de la population en général au pouvoir tumorigène du butadiène, on considère comme élevée la priorité de l'étude d'options visant à réduire l'exposition au butadiène dans l'air ambiant, à proximité des sources ponctuelles connues tandis que l'on considère comme modérée à élevée la priorité de l'étude d'options visant les sources diffuses (déterminées dans le présent rapport comme étant surtout constituées des moyens de transport). Une enquête sur les concentrations et les sources possibles de butadiène dans l'air intérieur peut également être indiquée.

4.0 BIBLIOGRAPHIE

Adler, I.-D., J. Cao, J.G. Filser, P. Gassner, W. Kessler, U. Kliesch, A. Neuhauser-Klaus et M. Nusse. 1994. Mutagenicity of 1,3-butadiene inhalation in somatic and germinal cells of mice, *Mutat. Res.* 309: 307-314.

Adler, I.-D., J.G. Filser, P. Gassner, W. Kessler, J. Schoneich et G. Schriever-Schwemmer. 1995a. Heritable translocations induced by inhalation exposure of male mice to 1,3-butadiene, *Mutat. Res.* 347: 121-127.

Adler, I.D., U. Kliesch, C. Tiveron et R. Pacchierotti. 1995b. Clastogenicity of diepoxybutane in bone marrow cells and male germ cells in mice, *Mutagenesis* 10(6): 535-541.

Adler, I.-D., U. Kliesch, L. Nylund et K. Peltonen. 1997. *In vitro* and *in vivo* mutagenicity of the butadiene metabolites butadiene diolepoxide, butadiene monoepoxide and diepoxybutane, *Mutagenesis* 12(5): 339-345.

Adler, I.-D., J. Filser, H. Gonda et G. Schriever-Schwemmer. 1998. Dose response study for 1,3-butadiene-induced dominant lethal mutations and heritable translocations in germ cells of male mice, *Mutat. Res.* 397: 85-92.

Albrecht, O.E., J.G. Filser et H.-G. Neumann. 1993. « Biological monitoring of 1,3-butadiene: species differences in haemoglobin binding in rat and mouse ». *In* : M. Sorsa, K. Peltonen, H. Vainio et K. Hemminki (éd.), *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards*, Centre international de recherche sur la cancer, Lyon (France), p. 135-142 (publication scientifique n° 127 du CIRC).

Altshuller, A.P., W.A. Lonneman, F.D. Sutterfield et S.L. Kopezynski. 1971. Hydrocarbon composition of the atmosphere of the Los Angeles basin 1967, *Environ. Sci. Technol.* 5: 1009-1016.

Anderson, D., A.J. Edwards et M.H. Brinkworth. 1993. « Male-mediated F_1 effects in mice exposed to 1,3-butadiene ». *In* : M. Sorsa, K. Peltonen, H. Vainio et K. Hemminki (éd.), *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards*, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon (France), p. 171-181 (publication scientifique n° 127 du CIRC).

Anderson, D., M.M. Dobrzynka, L.I. Jackson, T.-W. Yu et M.H. Brinkworth. 1997. Somatic and germ cell effects in rats and mice after treatment with 1,3-butadiene and its metabolites, 1,2-epoxybutene and 1,2,3,4-diepoxybutane, *Mutat. Res.* 391: 233-242.

Anderson, D., J.A. Hughes, A.J. Edwards et M.H. Brinkworth. 1998. A comparison of male-mediated effects in rats and mice exposed to 1,3-butadiene, *Mutat. Res.* 397: 77-84.

Andjelkovich, D., J. Taulbee et M. Symons. 1976. Mortality experience of a cohort of rubber workers, 1964-1973, J. Occup. Med. 18: 387-394.

Andjelkovich, D., J. Taulbee, M. Symons et T. Williams. 1977. Mortality of rubber workers with reference to work experience, J. Occup. Med. 19: 397-405.

Araki, A., T. Noguchi, F. Kato et T. Matsushima. 1994. Improved method for mutagenicity testing of gaseous compounds by using a gas sampling bag, *Mutat. Res.* 307: 335-344.

Arce, G.T., D.R. Vincent, M.J. Cunningham, W.N. Choy et A.M. Sarrif. 1990. *In vitro* and *in vivo* genotoxicity of 1,3-butadiene and metabolites, *Environ. Health Perspect.* 86: 75-78.

Atkinson, R., S.M. Aschmann, A.M. Winer et J.N. Pitts. 1984. Kinetics of the gas-phase reactions of NO3 radicals with a series of dialkenes, cycloalkenes, and monoterpenes at 291 K, *Environ. Sci. Technol.* 18: 370-375.

Atkinson, R., J. Arey, S.M. Aschmann, W.D. Long, E.C. Tuazon et A.M. Winer. 1990. *Lifetimes and fates of toxic air contaminants in California's atmosphere. Final Report*, California Air Resources Board, California Environmental Protection Agency, Statewide Air Pollution Research Center, University of California, Riverside (Calif.), mars (contrat n° A732-107).

Au, W.W., W.E. Bechtold, E.B. Whorton, Jr. et M.S. Legator. 1995. Chromosome aberrations and response to γ-ray challenge in lymphocytes of workers exposed to 1,3-butadiene, *Mutat. Res.* 334: 125-130.

Autio, K., L. Renzi, J. Catalan, O.E. Albrecht et M. Sorsa. 1994. Induction of micronuclei in peripheral blood and bone marrow erythrocytes of rats and mice exposed to 1,3-butadiene by inhalation, *Mutat. Res.* 309: 315-320.

Barrefors, G. 1996. Air pollutants in road tunnels, *Sci. Total Environ.* 189/190: 431-435.

Batinka, I.B. 1966. Maximum permissible concentrations of divinyl vapors in the air of work areas, *Gig. Sanit.* 31: 18-22.

Bayer Inc. 1997. Communication personnelle de H. Michelin, Bayer Inc., Sarnia (Ontario) à la Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada, Hull (Québec).

Bechtold, W.E., M.R. Strunk, I.-Y. Chang, J.B. Ward, Jr. et R.F. Henderson. 1994. Species differences in urinary butadiene metabolites: comparisons of metabolite ratios between mice, rats, and humans, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 127: 44-49.

Bechtold, W.E., M.R. Strunk, J.R. Thornton-Manning et R.F. Henderson. 1995. Analysis of butadiene, butadiene monoxide, and butadiene dioxide in blood by gas chromatography/mass spectrometry, *Chem. Res. Toxicol.* 8: 182-187.

Bell, R.W., R.E. Chapman, B.D. Kruschel, M.J. Spencer, K.V. Smith et M.A. Lusis. 1991. *The 1990 Toronto personal exposure pilot (PEP) study*. Préparé pour la Section de la recherche atmosphérique des programmes spéciaux, Direction générale des ressources atmosphériques, ministère de l'Environnement de l'Ontario, Toronto (Ontario) (ARB-207-90).

Bell, R.W., R.E. Chapman, B.D. Kruschel et M.J. Spencer. 1993. Windsor Air Quality Study. Personal Exposure Survey results, Direction générale des sciences et de la technologie, ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario, Toronto (Ontario).

Bernardini, S., K. Pelin, K. Peltonen, H. Jarventaus, A. Hirvonen, C. Neagu, M. Sorsa et H. Norppa. 1996. Induction of sister chromatid exchange by 3,4-epoxybutane-1,2-diol in cultured human lymphocytes of different *GSST1* and *GSTM1* genotype, *Mutat. Res.* 361: 121-127.

Bernardini, S., A. Hirvonen, K. Pelin et H. Norppa. 1998. Induction of sister chromatid exchange by 1,2-epoxy-3-butene in cultured human lymphocytes: influence of GSTT1 genotype, *Carcinogenesis* 19(2): 377-380.

Bevan, C., J.C. Stadler, G.S. Elliott, S.R. Frame, J.K. Baldwin, H.-W. Leung, E. Moran et A.S. Panepinto. 1996. Subchronic toxicity of 4-vinylcyclohexene in rats and mice by inhalation exposure, *Fundam. Appl. Toxicol.* 32: 1-10.

BIBRA International. 1996a. *The detection of dominant lethal mutations and foetal malformations and chromosome damage in the offspring of male mice treated sub-chronically with butadiene by inhalation — second study*, Carshalton, Surrey (R.-U.) (rapport n° 1542/1).

BIBRA International. 1996b. *The detection of dominant lethal mutations and foetal malformations in the offspring of male rats treated sub-chronically with 1,3-butadiene by inhalation*, Carshalton, Surrey (R.-U.) (rapport n° 1542/2).

Bol, J., H.J.M. Verhaar, C.J. van Leeuwen et J.L.M. Hermens. 1993. *Predictions of the aquatic toxicity of high production-volume-chemicals. Part B: Predictions*. Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, La Haye (Pays-Bas) (rapport n° SVS 1993/9B).

Bond, G.G., K.M. Bodner, G.W. Olsen et R.R. Cook. 1992. Mortality among workers engaged in the development or manufacture of styrene-based products — an update, *Scand. J. Work Environ. Health* 18: 145-154.

Bond, J.A., A.R. Dahl, R.F. Henderson, J.S. Dutcher, J.L. Mauderly et L.S. Birnbaum. 1986. Species differences in the disposition of inhaled butadiene, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 84: 617-627.

Boogaard, P.J. et J.A. Bond. 1996. The role of hydrolysis in the detoxification of 1,2:3,4-diepoxybutane by human, rat and mouse liver and lung *in vitro*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 141: 617-627.

Boogaard, P.J., S.C.-J. Sumner, M.J. Turner et J.A. Bond. 1996a. Hepatic and pulmonary glutathione conjugation of 1,2:3,4-diepoxybutane in human, rat, and mouse *in vitro*, *Toxicology* 113: 297-299.

Boogaard, P.J., S.C.-J. Sumner et J.A. Bond. 1996b. Glutathione conjugation of 1,2:3,4-diepoxybutane in human liver and rat and mouse liver and lung *in vitro*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 136: 307-316.

Brinkworth, M.H., D. Anderson, J.A. Hughes, L.I. Jackson, T.-W. Yu et E. Hieschlag. 1998. Genetic effects of 1,3-butadiene on the mouse testis, *Mutat. Res.* 397: 67-75.

Brunnemann, K.D., M.R. Dagan, J.E. Cox et D. Hoffmann. 1989. Determination of benzene, toluene and 1,3-butadiene in cigarette smoke by GC-MSD, *Exp. Pathol.* 37: 108-113.

Bucher, J.R., R.L. Melnick et P.K. Hildebrandt. 1993. Lack of carcinogenicity in mice exposed once to high concentrations of 1,3-butadiene, *J. Natl. Cancer Inst.* 85(22): 1866-1867.

Bunce, N. 1996. *Atmospheric properties of substances on the Priority Substances List #2* (PSL2). Rapport à Environnement Canada, Université de Guelph, Guelph (Ontario).

Camford Information Services. 1995. *CPI product profiles*, Don Mills (Ontario).

Cao, X.-L. 1997. Limites de détection de la méthode pour les échantillons d'air prélevés sur 24 heures, employées dans l'étude pilote de mesure de l'exposition à plusieurs milieux. Communication personnelle de Xu-Liang Cao, 24 décembre 1997, Santé Canada (dossier n° MDL.XLS).

CARB (California Air Resources Board). 1992. *Technical support document. Proposed identification of 1,3-butadiene as a toxic air contaminant*, State of California, Air Resources Board, Stationary Source Division.

Carpenter, C.P., C.B. Shaffer, C.S. Weil et H.F. Smyth, Jr. 1944. Studies on the inhalation of 1:3-butadiene; with a comparison of its narcotic effect with benzol, toluol, and styrene, and a note on the elimination of styrene by the human, *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 26: 69-78.

Carter, W.P.L. 1994. Development of ozone reactivity scales for volatile organic compounds. *Air Waste* 44: 881-899.

CEH-SRI International. 1994. *Butadiene*, Chemical Economics Handbook-SRI International (rapport de recherche de CEH Marketing).

Checkoway, H. et T.M. Williams. 1982. A hematology survey of workers at a styrene-butadiene synthetic rubber manufacturing plant, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 43: 164-169.

Choy, W.N., D.A. Vlachos, M.J. Cunningham, G.T. Arce et A.M. Sarrif. 1986. Genotoxicity of 1,3-butadiene. Induction of bone marrow micronuclei in B6C3F$_1$ mice and Sprague-Dawley rats *in vivo*, *Environ. Mutagen. 8* (Suppl. 6): 18.

Cochrane, J.E. et T.R. Skopek. 1993. « Mutagenicity of 1,3-butadiene and its epoxide metabolites in human TK6 cells and in splenic T cells isolated from exposed B6C3F$_1$ mice ». *In* : M. Sorsa, K. Peltonen, H. Vainio et K. Hemminki (éd.), *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards*, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon (France), p. 195-204 (publication scientifique n° 127 du CIRC).

Cochrane, J.E. et T.R. Skopek. 1994a. Mutagenicity of butadiene and its epoxide metabolites: I. Mutagenic potential of 1,2-epoxybutene, 1,2,3,4-diepoxybutane and 3,4-epoxy-1,2-butanediol in cultured human lymphoblasts, *Carcinogenesis* 15: 713-717.

Cochrane, J.E. et T.R. Skopek. 1994b. Mutagenicity of butadiene and its epoxide metabolites: II. Mutational spectra of butadiene, 1,2-epoxybutene and diepoxybutane at the *hprt* locus in splenic T cells from exposed B6C3F$_1$ mice, *Carcinogenesis* 15: 719-723.

Commission consultative auprès des ministres pour les substances d'intérêt prioritaire. 1995. *Rapport de la Commission consultative sur la deuxième liste de substances d'intérêt prioritaire dans le cadre de la LCPE*, Gouvernement du Canada, Ottawa (Ontario), 26 p.

Conner, M.K., J.E. Luo et O. Gutierrez de Gotera. 1983. Induction and rapid repair of sister-chromatid exchanges in multiple murine tissues *in vivo* by diepoxybutane, *Mutat. Res.* 108: 251-263.

Conor Pacific Environmental. 1998. *A report on multimedia exposures to selected PSL2 substances*. Préparé par Conor Pacific Environmental (auparavant Bovar Environmental) et Maxxam Analytics Inc. pour Santé Canada, Ottawa (Ontario) (projet no 741-6705; contrat dossier n° 025SS.H4078-6-C574 du MAS).

Cooper, R. 1989. Communication personnelle, Department of Biomedical and Environmental Health, School of Public Health, University of California, Berkeley (Calif.) [cité dans CARB, 1992].

Cowles, S.R., S.P. Tsai, P.J. Snyder et C.E. Ross. 1994. Mortality, morbidity, and haematological results from a cohort of long term workers involved in 1,3-butadiene monomer production, *Occup. Environ. Med.* 51: 323-329.

CPPI (Canadian Petroleum Products Institute, Institut canadien des produits pétroliers). 1997. *Technical dossier — 1,3-Butadiene, Ottawa* (Ontario).

Crouch, C.N., D.H. Pullinger et I.F. Gaunt. 1979. Inhalation toxicity studies with 1,3-butadiene — 2. 3 month toxicity study in rats, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 40: 796-802.

Csanády, G.A., F.P. Guengerich et J.A. Bond. 1992. Comparison of the biotransformation of 1,3-butadiene and its metabolite, butadiene monoepoxide, by hepatic and pulmonary tissues from humans, rats, and mice, *Carcinogenesis* 13: 1143-1153.

Csanády, G.A., P.E. Kreuzer, C. Baur et J.G. Filser. 1996. A physiological toxicokinetic model for 1,3-butadiene in rodents and man: blood concentrations of 1,3-butadiene, its metabolically formed epoxides, and of haemoglobin adducts — relevance of glutathione depletion, *Toxicology* 113: 300-305.

CUE (Commission de l'Union européenne). 1995. Guide technique sur l'évaluation du risque environnemental pour les substances existantes dans le contexte du Règlement XX/94 de la Commission et conformément au Règlement 793/93 du Conseil (CEE) portant sur l'évaluation et le contrôle des substances existantes. Chapitre 3. Rédigé par le Groupe des produits chimiques de l'Umweltbundesamt, Berlin, contrat B4-3040-93-663/AO. 82p.

Cunningham, M.J., W.N. Choy, G.T. Arce, L.B. Rickard, D.A. Vlachos, L.A. Kinney et A.M. Sarrif. 1986. *In vivo* sister chromatid exchange and micronucleus induction studies with 1,3-butadiene in B6C3F$_1$ mice and Sprague-Dawley rats, *Mutagenesis* 6: 449-452.

Dann, T. 1997. Données inédites sur les concentrations de 1,3-butadiène au Canada, du Programme du Réseau national de surveillance de la pollution atmosphérique, fournies à la Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada, Hull (Québec). Environnement Canada, Centre de technologie environnementale de River Road, Ottawa (Ontario), avril 1997.

Dann, T. et P. Summers. 1997. *Canadian 1996 NO$_x$/VOC science assessment — Ground-level ozone and its precursors*, 1980-1993, rapport du groupe de travail sur l'analyse des données, équipe du Programme scientifique sur les NO$_x$ et les COV.

Darnell, K.R., A.C. Lloyd, A.M. Winer et J.N. Pitts, Jr. 1976. Reactivity scale for atmospheric hydrocarbons based on reaction with hydroxyl radical, *Environ. Sci. Technol.* 10: 692-696.

Daugherty, F.M., Jr. et J.T. Garrett. 1951. Toxicity level of hydrocyanic acid and some industrial by-products, *Tex. J. Sci.* 3: 391-396.

Davis, B. 1998. Communication personnelle, correspondance électronique du 26 juin 1998, National Institute for Environmental Health and Safety, National Toxicology Program, Research Triangle Park (N.C.).

Delzell, E., N. Sathiakumar, M. Macaluso, M. Hovinga, R. Larson, F. Barone, C. Beall, P. Cole, J. Julian et D.C.F. Muir. 1995. *A follow-up study of synthetic rubber workers*. Préparé pour l'International Institute of Synthetic Rubber Workers, 2 octobre 1995.

Delzell, E., M. Macaluso, C. Lally et P. Cole. 1996. *Mortality study of synthetic rubber workers: additional analyses of data on monomer peaks and employment in certain work areas*. Préparé pour l'International Institute of Synthetic Rubber Workers, 6 octobre 1996.

de Meester, C., F. Poncelet, M. Roberfroid et M. Mercier. 1978. Mutagenicity of butadiene and butadiene monoxide, Biochem. Biophys. Res. Commun. 80: 298 [cité dans de Meester *et al.*, 1980].

de Meester, C., F. Poncelet, M. Roberfroid et M. Mercier. 1980. The mutagenicity of butadiene towards Salmonella typhimurium, Toxicol. Lett. 6: 125-130.

Deutschmann, S. et R.J. Laib. 1989. Concentration-dependent depletion of non-protein sulfhydryl (NPSH) content in lung, heart and liver tissue of rats and mice after acute inhalation exposure to butadiene, *Toxicol. Lett.* 45: 175-183.

Divine, B.J. et C.M. Hartman. 1996. Mortality update of butadiene production workers, *Toxicology* 113: 169-181.

Divine, B.J., J.K. Wendt et C.M. Hartman. 1993. « Cancer mortality among workers at a butadiene production facility ». *In* : M. Sorsa, K. Peltonen, H. Vainio et K. Hemminki (éd.), *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards*, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon (France), p. 345-362 (publication scientifique n° 127 du CIRC).

Doerr, J.K., S.B. Hooser, B.J. Smith et I.G. Sipes. 1995. Ovarian toxicity of 4-vinylcyclohexene and related olefins in B6C3F$_1$ mice: role of diepoxides, *Chem. Res. Toxicol.* 8: 963-969.

Doerr, J.K., E.A. Hollis et I.G. Sipes. 1996. Species difference in the ovarian toxicity of 1,3-butadiene epoxides in B6C3F$_1$ mice and Sprague-Dawley rats, *Toxicology* 113: 128-136.

Downs, T., S. Pier, M. Crane, K. Yim et K. Kim. 1993. « Cause-specific mortality in a cohort of 1000 ABS workers ». *In* : *International Symposium on Health Hazards of Butadiene and Styrene — Abstracts*, du 18 au 21 avril 1993, Espoo (Finlande), p. 72.

Duescher, R.J. et A.A. Elfarra. 1992. 1,3-Butadiene oxidation by human myeloperoxidase. Role of chloride ion in catalysis of divergent pathways, *J. Biol. Chem.* 267(28): 19859-19865.

Duescher, R.J. et A.A. Elfarra. 1994. Human liver microsomes are efficient catalysts of 1,3-butadiene oxidation: evidence for major roles by cytochromes P450 2A6 and 2E1, Arch. Biochem. *Biophys.* 311(2): 342-349.

Duffy, B.L. et P.F. Nelson. 1996. Non-methane exhaust composition in the Sydney Harbour tunnel: a focus on benzene and 1,3-butadiene, *Atmos. Environ.* 30(15): 2759-2768.

Eisenreich, S.J., B.B. Looney et J.D. Thornton. 1981. Airborne organic contaminants in the Great Lakes ecosystem, *Environ. Sci. Technol.* 15: 30-38.

Elfarra, A.A., R.J. Krause et R.R. Selzer. 1996. Biochemistry of 1,3-butadiene metabolism and its relevance to 1,3-butadiene-induced carcinogenicity, *Toxicology* 113: 23-30.

Environnement Canada. 1994. *Underground garage air quality assessment program*, rapport 94-29 de la Division des émissions des sources mobiles (DESM). Préparé par L. Graham, D. Rosenblatt et P. Barton, Direction générale du développement technologique, Environnement Canada, pour S. Lamy, Direction générale de l'hygiène du milieu, Santé Canada, Ottawa (Ontario).

Environnement Canada. 1996a. Communication personnelle de L.A. Graham, Centre de technologie environnementale de River Road, Environnement Canada, Ottawa (Ontario), à la Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada, Hull (Québec).

Environnement Canada. 1996b. *Rapport sommaire — 1994*, Inventaire national des rejets de polluants (INRP), Direction des données sur la pollution, Hull (Québec).

Environnement Canada. 1996c. *Base de données du Système national d'analyse des tendances de la lutte antipollution* (NATES), Direction des urgences environnementales, Hull (Québec).

Environnement Canada. 1997a. *Évaluations environnementales des substances d'intérêt prioritaire conformément à la Loi canadienne sur la protection de l'environnement. Guide version 1.0, mars 1997*, Division de l'évaluation des produits chimiques, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Québec) (Série de la protection de l'environnement, EPS/2/CC/3F).

Environnement Canada. 1997b. Avis concernant la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire et le phthalate de di (2-éthylhexyle), *Gazette du Canada*, partie I, le 15 février 1997, p. 366-368.

Environnement Canada. 1997c. *Résultats des enquêtes industrielles effectuées sous le régime de l'article 16 de la LCPE concernant la deuxième liste des substances d'intérêt prioritaire et le di (2-éthylhexyl) phthalate*, Section des méthodes d'utilisation, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Québec).

Environnement Canada. 1997d. *Rapport sommaire — 1995*, Inventaire national des rejets de polluants (INRP), Direction des données sur la pollution, Hull (Québec).

Environnement Canada. 1998. *Canadian Environmental Protection Act — Priority Substance List — Supporting Document for the Environmental Assessment of 1,3-butadiene*, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull (Québec).

Environnement Canada et Santé Canada. 1999. Avis concernant l'évaluation de la substance prioritaire 1,3-butadiène, *Gazette du Canada*, partie I, 2 octobre, 1999. p. 2821-2823.

Epicure. 1993. *Epicure: Risk regression and data analysis software*, HiroSoft International Corporation, Seattle (Wash.).

Galassi, S. et M. Vighi. 1981. Testing toxicity of volatile substances with algae, Chemosphere 10: 1123-1126.

Gerin, M. et J. Siemiatycki. 1998. *An evaluation of the exposure assessment methods developed at the University of Alabama for the study of cancer among synthetic rubber workers*. Préparé pour le Programme des substances d'intérêt prioritaire, Santé Canada, Ottawa (Ontario).

Hackett, P.L., M.R. Sikov, T.J. Mast, M.G. Brown, R.L. Buschbom, M.L. Clark, J.R. Decker, J.J. Evanoff, R.L. Rommereim, S.E. Rowe et R.B. Westerberg. 1987a. *Inhalation developmental toxicology studies of 1,3-butadiene in the rat*, Pacific Northwest Laboratory, Richland (Wash.) (rapport n° PNL-6414/UC-48) [cité dans Morrissey *et al.*, 1990].

Hackett, P.L., M.R. Sikov, T.J. Mast, M.G. Brown, R.L. Buschbom, M.L. Clark, J.R. Decker, J.J. Evanoff, R.L. Rommereim, S.E. Rowe et R.B. Westerberg. 1987b. *Inhalation developmental toxicology studies: teratology study of 1,3-butadiene in mice*, Pacific Northwest Laboratory, Richland (Wash.) (rapport no PNL-6412/UC-48) [cité dans Morrissey *et al.*, 1990].

Hallberg, L.M., W.E. Bechtold, J. Grady, M.S. Legator et W.W. Au. 1997. Abnormal DNA repair activities in lymphocytes of workers exposed to 1,3-butadiene, *Mutat. Res.* 383: 213-221.

Hamilton-Wentworth. 1997. *Human health risk assessment for priority air pollutants*, Hamilton-Wentworth Air Quality Initiative, décembre 1997.

Hayes, R.B., L. Xi, W.E. Bechtold, N. Rothman, M. Yao, R. Henderson, L. Zhang, M.T. Smith, D. Zhang, J. Wiemels, M. Dosemeci, S. Yin et J.P. O'Neill. 1996. *hprt* mutation frequency among workers exposed to 1,3-butadiene in China, *Toxicology* 113: 100-105.

Hazleton Laboratories Europe Ltd. 1981a. *The toxicity and carcinogenicity of butadiene gas administered to rats by inhalation for approximately 24 months. Final Report.* Préparé par P.E. Owen (rapport n° 2653-522/2).

Hazleton Laboratories Europe Ltd. 1981b. *1,3-Butadiene: Inhalation teratogenicity study in the rat. Final Report.* Préparé par L.F.H. Irvine (rapport n° 2788-522/3).

Hazleton Laboratories Europe Ltd. 1982. *1,3-Butadiene: Inhalation teratogenicity study in the rat. Addendum to Final Report.* Préparé par L.F.H. Irvine (rapport n° 2788-522/3).

Heck, W.W. et G. Pires. 1962. Growth of plants fumigated with saturated and unsaturated gases and their derivatives, *Tex. Agric. Exp. Stn. Misc. Publ.* MP-603, 12 p.

Henderson, R.F., W.E. Bechtold, P.J. Sabourin, K.R. Maples et A.R. Dahl. 1993. « Species differences in the metabolism of 1,3-butadiene *in vivo* ». *In* : M. Sorsa, K. Peltonen, H. Vainio et K. Hemminki (éd.), *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards*, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon (France), p. 57-64 (publication scientifique n° 127 du CIRC).

Henderson, R.F., J.R. Thornton-Manning, W.E. Bechtold et A.R. Dahl. 1996. Metabolism of 1,3-butadiene: species differences, *Toxicology* 113: 17-22.

Hermens, J., H. Canton, P. Janssen et R. de Jong. 1984. Quantitative structure–activity relationships and toxicity studies of mixtures of chemicals with an anaesthetic potency: acute lethal and sublethal toxicity to *Daphnia magna*, *Aquat. Toxicol.* 5: 143-154.

Himmelstein, M.W., M.J. Turner, B. Asgharian et J.A. Bond. 1994. Comparison of blood concentrations of 1,3-butadiene and butadiene epoxides in mice and rats exposed to 1,3-butadiene by inhalation, *Carcinogenesis* 15(8): 1479-1486.

Himmelstein, M.W., B. Asgharian et J.A. Bond. 1995. High concentrations of butadiene epoxides in livers and lungs of mice compared to rats exposed to 1,3-butadiene, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 132: 281-288.

Himmelstein, M.W., J.F. Acquavella, L. Recio, M.A. Medinsky et J.A. Bond. 1997. Toxicology and epidemiology of 1,3-butadiene, *Crit. Rev. Toxicol.* 27(1): 1-108.

Howard, P.H. 1990. *Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals*, Vol. 1, Lewis Publishers Inc., Chelsea (Mich.), p. 101-106.

Howard, P.H., R.S. Boethling, W.F. Jarvis, W.M. Meylan et E.M. Michalenko. 1991. *Handbook of environmental degradation rates*, Lewis Publishers Inc., Chelsea (Mich.).

Howe, R.B. 1995a. THC: *A computer progam to compute a reference dose from continuous animal toxicity data using the benchmark dose method*, ICF Kaiser Engineers, Inc., Ruston (La.).

Howe, R.B. 1995b. THRESH: *A computer program to compute a reference dose from quantal animal toxicity data using the benchmark dose method*, ICF Kaiser Engineers, Inc., Ruston (La.).

Howe R.B. et K.S. Crump. 1982. *Global82: A computer program to extrapolate quantal animal toxicity data to low doses*, Science Research Systems, Ruston (La.).

IARC (International Agency for Research on Cancer, Centre international de recherche sur le cancer). 1992. *Occupational exposures to mists and vapours from strong inorganic acids; and other industrial chemicals*. Centre international de recherche sur le cancer, Lyon (France), (monographies du CIRC sur l'évaluation des risques cancérogènes pour les humains, vol. 54).

Irons, R.D. 1998. Communication personnelle à Santé Canada, correspondance du 30 mars 1998, University of Colorado Health Sciences Center, Denver (Colo.).

Irons, R.D. et D.W. Pyatt. 1998. Dithiocarbamates as potential confounders in butadiene epidemiology, *Carcinogenesis* 49(4): 539-542.

Irons, R.D., C.N. Smith, W.S. Stillman, R.S. Shah, W.H. Steinhagen et L.J. Leiderman. 1986a. Macrocytic-megaloblastic anemia in male B6C3F$_1$ mice following chronic exposure to 1,3-butadiene, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 83: 95-100.

Irons, R.D., C.N. Smith, W.S. Stillman, R.S. Shah, W.H. Steinhagen et L.J. Leiderman. 1986b. Macrocytic-megaloblastic anemia in male NIH Swiss mice following repeated exposure to 1,3-butadiene, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 85: 450-455.

Irons, R.D., M. Oshimura et J.C. Barrett. 1987. Chromosome aberrations in mouse bone marrow cells following in vivo exposure to 1,3-butadiene, *Carcinogenesis* 8: 1711-1714.

Irons, R.D., H.P. Cathro, W.S. Stillman, W.H. Steinhagen et R.S. Shah. 1989. Susceptibility to 1,3-butadiene-induced leukemogenesis correlates with endogenous ecotropic retroviral background in the mouse, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 101: 170-176.

Irons, R.D., A.T. Le, D.B. Som et W.S. Stillman. 1995. 2'3'-Dideoxycytidine-induced thymic lymphoma correlates with species-specific suppression of a subpopulation of primitive hematopoietic progenitor cells in mouse but not rat or human bone marrow, *J.Clin. Invest.* 95: 2777-2782.

Irons, R.D., D.B. Colagiovanni et W.S. Stillman. 1996. Murine thymic lymphoma is associated with a species-specific hematopoietic progenitor cell subpopulation, *Toxicology* 113: 59-67.

IUCLID. 1996. *European Commission International Uniform Chemical Information Database*.

Jaber, H.M., W.R. Mabey, A.T. Liu, T.W. Chou et H.L. Johnson. 1984. *Data acquisition for environmental transport and fate screening*. SRI International, Menlo Park (Calif.) (EPA 600/6-84-009).

Jauhar, P.P., P.R. Henika, J.T. MacGregor, C.M. Wehr, M.D. Shelby, S.A. Murphy et B.H. Margolin. 1988. 1,3-Butadiene: induction of micronucleated erythrocytes in the peripheral blood of B6C3F$_1$ mice exposed by inhalation for 13 weeks, *Mutat. Res.* 209: 171-176.

Jelitto, B., R.R. Vangala et R.J. Laib. 1989. Species differences in DNA damage by butadiene: Role of diepoxybutane, *Arch. Toxicol., Suppl.* 13: 246-249.

Kelsey, K.T., J.K. Wiencke, J. Ward, W. Bechtold et J. Fajen. 1995. Sister-chromatid exchanges, glutathione S-transferase q deletion and cytogenetic sensitivity to diepoxybutane in lymphocytes from butadiene monomer production workers, *Mutat. Res.* 335: 267-273.

Kenaga, E.E. 1980. Predicted bioconcentration factors and soil sorption coefficients of pesticides and other chemicals, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 4: 26-38.

Koivisto, P., M. Sorsa, F. Pacchierotti et K. Peltonen. 1997. ^{32}P-postlabelling/HPLC assay reveals an enantioselective adduct formation in N7 guanine residues *in vivo* after 1,3-butadiene inhalation exposure, *Carcinogenesis* 18(2): 439-443.

Koivisto, P., I.-D. Adler, F. Pacchierotti et K. Peltonen. 1998. DNA adducts in mouse testes and lung after inhalation exposure to 1,3-butadiene, *Mutat. Res.* 397: 3-10.

Krause R.J. et A.A. Elfarra. 1997. Oxidation of butadiene monoxide to meso- and (±)-diepoxybutane by cDNA-expressed human cytochrome P450s and by mouse, rat, and human liver microsomes: evidence for preferential hydration of meso-diepoxybutane in rat and human liver microsomes, *Arch. Biochem. Biophys.* 337(2): 176-184.

Krause, R.J., J.E. Sharer et A.A. Elfarra. 1997. Epoxide hydrolase-dependent metabolism of butadiene monoxide to 3-butene-1,2-diol in mouse, rat, and human liver, *Drug Metab. Dispos.* 25(8): 1013-1015.

Kreiling, R., R.J. Laib et H.M. Bolt. 1986b. Alkylation of nuclear proteins and DNA after exposure of rats and mice to [1,4-^{14}C]1,3-butadiene, *Toxicol. Lett.* 30: 131-136.

Kreuzer, P.E., W. Kessler, H.F. Welter, C. Baur et J.G. Filser. 1991. Enzyme specific kinetics of 1,2-epoxybutene-3 in microsomes and cytosol from livers of mouse, rat, and man, *Arch. Toxicol.* 65: 59-67.

Labstat, Inc. 1995. *An assessment of the chemical toxicity of the smoke from Canadian cigarettes: Method development and analytical results for ammonia, pyridine, 1-3 butadienne (sic) and vinyl chloride. Final Report*, 30 novembre 1995. Déterminé par contrat avec Santé Canada (H1021-4-9127/02-SS).

Lähdetie, J. et J. Grawé. 1997. Flow cytometric analysis of micronucleus induction in rat bone marrow polychromatic erythrocytes by 1,2:3,4-diepoxybutane, 3,4-epoxy-1-butene, and 1,2-epoxybutane-3,4-diol, *Cytometry* 28: 228-235.

Lähdetie, J., K. Peltonen et T. Sjoblöm. 1997. Germ cell mutagenicity of three metabolites of 1,3-butadiene in the rat: induction of spermatid micronuclei by butadiene mono-, di-, and diolepoxides *in vivo*, *Environ. Mol. Mutagen.* 29: 230-239.

Landi, S., I. Ponzanelli, A. Hirvonen, H. Norppa et R. Barale. 1996. Repeated analysis of sister chromatid exchange induction by diepoxybutane in cultured human lymphocytes: effect of glutathione S-transferase T1 and M1 genotype, *Mutat. Res.* 351: 79-85.

Leavens, T.L., G.M. Farris, R.A. James, R. Shah, V.A. Wong, M.W. Marshall et J.A. Bond. 1997. Genotoxicity and cytotoxicity in male B6C3F$_1$ mice following exposure to mixtures of 1,3-butadiene and styrene, *Environ. Mol. Mutagen.* 29: 335-345.

Legator, M.S., W.W. Au, M. Ammenheuser et J.B. Ward, Jr. 1993. « Elevated somatic cell mutant frequencies and altered DNA repair responses in nonsmoking workers exposed to 1,3-butadiene ». *In* : M. Sorsa, K. Peltonen, H. Vainio et K. Hemminki (éd.), *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards*, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon (France), p. 253-263 (publication scientifique n° 127 du CIRC).

Leiderman, L.J., W.S. Stillman, R.S. Shah, W.H. Steinhagen et R.D. Irons. 1986. Altered hematopoietic stem cell development in male B6C3F$_1$ mice following exposure to 1,3-butadiene, *Exp. Mol. Pathol.* 44: 50-56.

Leo, A., P.Y.C. Jow, C. Silipo et C. Hansch. 1975. Calculation of hydrophobic constant (log P) from constants, *J. Med. Chem.* 18: 865-868.

Ligocki, M.P., J.L. Fieber, J.C. Ball, S.A. Pezda, J.M. Heuss, R.T. Paul et H.J. Wimette. 1994. « Sources, projected emission trends and exposure issues for 1,3-butadiene ». Présenté à la *87e réunion annuelle et exposition de l'Air and Waste Management Association*, Cincinnati (Ohio), juin 1994.

Linet, M.S., W. Stewart, M.L. Van Natta, L.D. McCaffrey et M. Szklo. 1987. Comparison of methods for determining occupational exposure in a case-control interview study of chronic lymphocytic leukemia, *J. Occup. Med.* 29(2): 136-141.

Lyman, W.J., W.F. Reehl et D.H. Rosenblatt. 1982. *Handbook of chemical property estimation methods*, McGraw-Hill Book Co., New York (N.Y.).

Lynch, J. 1998. Communication personnelle avec Santé Canada, correspondance du 20 mars 1998, Consultant, Rumson, New Jersey.

Mabon, N., B. Moorthy, E. Randerath et K. Randerath. 1996. Monophosphate ^{32}P-postlabeling assay of DNA adducts from 1,2:3,4-diepoxybutane, the most genotoxic metabolite of 1,3-butadiene: *in vitro* methodological studies and *in vivo* dosimetry, Mutat. Res. 371: 87-104.

Macaluso, M., E. Delzell, M. Sanders et R. Larson. 1997. *Historical estimation of exposure to butadiene and styrene among synthetic rubber workers*. Préparé pour l'International Institute of Synthetic Rubber Workers, 22 août 1997.

Mackay, D. 1991. *Multimedia environmental models: the fugacity approach*, Lewis Publishers Inc., Chelsea (Mich.).

Mackay, D. et S. Paterson. 1991. Evaluating the multimedia fate of organic chemicals: a Level III fugacity model, *Environ. Sci. Technol.* 25: 427.

Mackay, D. et W.Y. Shiu. 1981. A critical review of Henry's law constants for chemicals of environmental interest, *J. Phys. Chem. Ref. Data* 10: 1175-1199.

Mackay, D., W.Y. Shiu et K.C. Ma. 1993. *Illustrated handbook of physical-chemical properties and environmental fate of organic compounds*, Vol. III, Lewis Publishers Inc., Chelsea (Mich.).

Maniglier-Poulet, C., X. Cheng, J.A. Ruth et D. Ross. 1995. Metabolism of 1,3-butadiene monoxide in mouse and human bone marrow cells, *Chem.-Biol. Interact.* 97: 119-129.

Matanoski, G.M., C. Santos-Burgoa et L. Schwartz. 1990. Mortality of a cohort or workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry (1943-1982), *Environ. Health Perspect.* 86: 107-117.

Matanoski, G., M. Francis, A. Correa-Villaseñor, E. Elliott, C. Santos-Burgoa et L. Schwartz. 1993. « Cancer epidemiology among styrene-butadiene rubber workers ». *In* : M. Sorsa, K. Peltonen, H. Vainio et K. Hemminki (éd.), *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards*, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon (France), p. 363-374 (publication scientifique n° 127 du CIRC).

Matanoski, G., E. Elliott, X. Tao, M. Francis, A. Correa-Villasenor et C. Santos-Burgoa. 1997. Lymphohematopoietic cancers and butadiene and styrene exposure in synthetic rubber manufacture, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 837: 157-169.

McAuliffe, C. 1966. Solubility in water of paraffin, cycloparaffin, olefin, acetylene, cycloolefin and aromatic hydrocarbons, *J. Phys. Chem.* 76: 1267-1275.

McCarty, L.S. 1997. Communication personnelle de L.S. McCarty, L.S. McCarty Scientific Research & Consulting, Oakville (Ontario), à la Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada, Hull (Québec).

McKone, T.E., J.I. Daniels, F.F. Chiao et D.P.H. Hsieh. 1993. *Intermedia transfer factors of fifteen toxic pollutants released to air basins in California*, Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore (Calif.) (UCRL-CR-115620).

McMichael, A.J., R. Spirtas et L.L. Kupper. 1974. An epidemiologic study of mortality within a cohort of rubber workers, 1964-72, *Occup. Med.* 16: 458-464.

McMichael, A.J., R. Spirtas, J.F. Gamble et P.M. Tousey. 1976. Mortality among rubber workers: Relationship to specific jobs, *J. Occup. Med.* 18: 178-185.

McNeal, T.P. et C.V. Breder. 1987. Headspace gas chromatographic determination of residual 1,3-butadiene in rubber-modified plastics and its migration from plastic containers into selected foods, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 70(1): 18-21.

Meek, M.E., R. Newhook, R. Liteplo et V. Armstrong. 1994. Approach to assessment of risk to human health for Priority Substances under the *Canadian Environmental Protection Act*, *Environ. Carcinogen. Ecotoxicol. Rev.* C12(2): 105-134.

Meinhardt, T.J., R.A. Lemen, M.S. Crandall et R.J. Young. 1982. Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry, *Scand. J. Work Environ. Health* 8: 250-259.

Melnick, R.L. et J.E. Huff. 1992. 1,3-Butadiene: Toxicity and carcinogenicity in laboratory animals and in humans, *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 124: 111-144.

Melnick, R.L., J.E. Huff, J.H. Roycroft, B.J. Chou et R.A. Miller. 1990. Inhalation toxicology and carcinogenicity of 1,3-butadiene in B6C3F$_1$ mice following 65 weeks of exposure, *Environ. Health Perspect.* 86: 27-36.

Meng, Q., L. Recio, A.A. Reilly, B.A. Wong, M. Bauer et V.E. Walker. 1998. Comparison of the mutagenic potency of 1,3-butadiene at *hprt* locus of T-lymphocytes following inhalation exposure of female B6C3F$_1$ mice and F344 rats, *Carcinogenesis* 19(6): 1019-1027.

Meng, Q., R.F. Henderson, A.A. Reilly, M. Bauer et V.E. Walker. Soumis pour publication (a). Relative contribution of epoxybutene versus diepoxybutane to the mutagenicity of butadiene following inhalation exposures of mice and rats, soumis à *Cancer Res.*

Meng, Q., N. Singh et V.E. Walker. Soumis (b). Comparison of the mutations at hprt exon 3 of T-lymphocytes from B6C3F$_1$ mice and F344 rats exposed by inhalation to 1,3-butadiene or 1,2:3,4-diepoxybutane, soumis à *Mutat. Res.*

MOEE (Ontario Ministry of Environment and Energy, ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario). 1995. *Technical memorandum — 1995 results of the Mobile TAGA 6000: 1,3-butadiene levels in Sarnia and selected areas in Ontario.*

Morrissey, R.E., B.A. Schwetz, P.L. Hackett, M.R. Sikov, B.D. Hardin, B.J. McClanahan, J.R. Decker et T.J. Mast. 1990. Overview of reproductive and developmental toxicity studies of 1,3-butadiene in rodents, *Environ. Health Perspect.* 86: 79-84.

Nauhaus, S.K., T.R. Fennell, B. Asgharian, J.A. Bond et S.C.J. Sumner. 1996. Characterization of urinary metabolites from Sprague-Dawley rats and B6C3F$_1$ mice exposed to [1,2,3,4-^{13}C]butadiene, *Chem. Res. Toxicol.* 9: 764-773.

Neumann, H.-G., O. Albrecht, C. Van Dorp et I. Zwirner-Baier. 1995. Macromolecular adducts caused by environmental chemicals, *Clin. Chem.* 41(12): 1835-1840.

Nikiforova, A.A., G.K. Ripp et I.I. Taskayev. 1969. Action of 1,3-butadiene on the structural elements of kidneys and heart, Nauchn. *Tr. Omsk. Med. Inst.* 88: 166-169.

Norppa, H., A. Hirvonen, H. Jarventaus, M. Uuskula, G. Tasa, A. Ojajarvi et M. Sorsa. 1995. Role of *GSTT1* and *GSTM1* genotypes in determining individual sensitivity to sister chromatid exchange induction by diepoxybutane in cultured human lymphocytes, *Carcinogenesis* 16(6): 1261-1264.

NTP (National Toxicology Program). 1984. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F$_1$ mice (inhalation studies), U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park (N.C.) (rapport technique n° 288).

NTP (National Toxicology Program). 1993. *NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F$_1$ mice (inhalation studies)*, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park (N.C.) (rapport technique n° 434).

OCDÉ (Organisation de coopération et de développement économique). 1996. *Draft risk assessment of butadiene*, Paris, mars 1996.

Osterman-Golkar, S.M., J.A. Bond, J.B. Ward et M.S. Legator. 1993. « Use of haemoglobin adducts for biomonitoring exposure to 1,3-butadiene ». *In* : M. Sorsa, K. Peltonen, H. Vainio et K. Hemminki (éd.), *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards*, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon (France), p. 185-193 (publication scientifique n° 127 du CIRC).

Osterman-Golkar, S., K. Peltonen, T. Anttinen-Klemetti, H. Hindsø Landin, V. Zorcec et M. Sorsa. 1996. Haemoglobin adducts as biomarkers of occupational exposure to 1,3-butadiene, *Mutagenesis* 11(2): 145-149.

Owen, P.E. et J.R. Glaister. 1990. Inhalation toxicity and carcinogenicity of 1,3-butadiene in Sprague-Dawley rats, *Environ. Health Perspect.* 86: 19-25.

Owen, P.E., J.R. Glaister, I.F. Gaunt et D.H. Pullinger. 1987. Inhalation toxicity studies with 1,3-butadiene: 3. Two year toxicity/carcinogenicity study in rats, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 48: 407-413.

Pacchierotti, F., C. Tiveron, R. Ranaldi, B. Bassani, E. Cordelli, G. Leter et M. Spanò. 1998a. Reproductive toxicity of 1,3-butadiene in the mouse: cytogenetic analysis of chromosome aberrations in first-cleavage embryos and flow cytometric evaluation of spermatogonial cell killing, *Mutat. Res.* 397: 55-66.

Pacchierotti, F., I.-D. Adler, D. Anderson, M. Brinkworth, N.A. Demopoulos, J. Lähdetie, S. Osterman-Golkar, K. Peltonen, A. Russo, A. Tates et R. Waters. 1998b. Genetic effects of 1,3-butadiene and associated risk for heritable damage, *Mutat. Res.* 397: 93-115.

Pakdel, H., G. Couture, C. Roy, A. Masson, J. Locat, P. Gelinas et S. Lesage. 1992. « Developing methods for the analysis of toxic chemicals in soil and groundwater: the case of Ville Mercier (Québec), Canada ». *In* : S. Lesage et R. Jackson (éd.), *Groundwater contamination and analysis at hazardous waste sites*, Marcel Dekker, Inc., New York (N.Y.), p. 381-421 (Environmental Science and Pollution Control Series).

Paraskevopoulos, G., D.L. Singleton et R. McLaren. 1995. Hydrocarbon reactivity scales : a critical review. Rapport n° ER-1344-995. Conseil national des recherches, Institut de technologie et de recherche environnementales, Ottawa.

Pelin, K., A. Hirvonen et H. Norppa. 19[illegible] Influence of erythrocyte glutathione S-transferase T1 on sister chromatid exchanges induced by diepoxybutane in cultured human lymphocytes, *Mutagenesis* 11(2): 213-215.

Pellizzari, E.D., L.C. Michael, K.W. Thomas, P.G. Shields et C. Harris. 1995. Identification of 1,3-butadiene, benzene, and other volatile organics from wok oil emissions, *J. Exposure Analysis Environ. Epidemiol.* 5(1): 77-87.

Peltonen, K., P. Koivisto, I. Neagu, R. Kostiainen, I. Kelpelainen et M. Sorsa. 1993. « Estimating internal dose of 1,3-butadiene: preliminary data on use of modified purine bases as markers of exposure ». *In* : M. Sorsa, K. Peltonen, H. Vainio et K. Hemminki (éd.), Butadiene and styrene: Assessment of health hazards, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon (France), p. 119-126 (publication scientifique n° 127 du CIRC).

Pérez, H.L., J. Lähdetie., H.L. Landin, I. Kilpeläinene, P. Koivisto, K. Peltonen et S. Osterman-Golkar. 1997. Haemoglobin adducts of epoxybutanediol from exposure to 1,3-butadiene or butadiene epoxides, *Chem.-Biol. Interact.* 105: 181-198.

Peto, R., M.C. Pike, L. Berstein, L.S. Gold et B.N. Ames. 1984. The TD_{50}: A proposed general convention for the numerical description of the carcinogenic potency of chemicals in chronic-exposure animal experiments, Environ. Health Perspect. 58: 1-8.

Preston, D.L., H. Kato, K.J. Kopecky et S. Fujita. 1987. Studies of the mortality of a-bomb survivors: 8. Cancer mortality, 1950-1982, *Radiat. Res.* 111: 151-178.

Przygoda, R.T., M.G. Bird, F.T. Whitman, N.C. Wojcik et R.H. McKee. 1993. Induction of micronuclei in mice and hamsters by 1,3-butadiene, *Environ. Mol. Mutagen.* 21 (Suppl. 22): 56.

Ramanathan, V., R.J. Cicerone, H.B. Singh et J.T. Kiehl. 1985. Trace gas trends and their potential role in climate change, *J. Geophys. Res.* 90: 5547-5566.

Recio, L. et K.G. Meyer. 1995. Increased frequency of mutations at A:T base pairs in the bone marrow of B6C3F$_1$ lacI transgenic mice exposed to 1,3-butadiene, *Environ. Mol. Mutagen.* 26: 1-8.

Recio, L., S. Osterman-Golkar, G.A. Csanády, M.J. Turner, B. Myhr, O. Moss et J.A. Bond. 1992. Determination of mutagenicity in tissues of transgenic mice following exposure to 1,3-butadiene and N-ethyl-N-nitrosourea, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 117: 58-64.

Recio, L., J.A. Bond, L.J. Pluta et S.C. Sisk. 1993. « Use of transgenic mice for assessing the mutagenicity of 1,3-butadiene *in vivo* ». *In* : M. Sorsa, K. Peltonen, H. Vainio et K. Hemminki (éd.), *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards*, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon (France), p. 235-243 (publication scientifique n° 127 du CIRC).

Recio, L., K.G. Meyer, L.J. Pluta, O.R. Moss et C.J. Saranko. 1996. Assessment of 1,3-butadiene mutagenicity in the bone marrow of B6C3F$_1$ *lacI* transgenic mice (Big Blue®): a review of mutational spectrum and *lacI* mutant frequency after a 5-day 625 ppm 1,3-butadiene exposure, *Environ. Mol. Mutagen.* 28: 424-429.

Recio, L., R.F. Henderson, L.J. Pluta, K. Meyer, C.J. Saranko et A.-M. Steen. 1998. « Analysis of mutagenicity and determination of mutational spectrum in rodent and human cells to assess the roles of epoxybutene and diepoxybutane in mediating the *in vivo* genotoxicity of 1,3-butadiene ». *In* : *Proceedings of the 14th Health Effects Institute Annual Conference*, p. 49 [cité dans Meng *et al.*, soumis (a)].

Ripp, G.K. 1967. Hygiene basis for the permissible concentration of butadiene in the atmosphere, *Biol. Deistvie Gig. Znach. Atmos. Zagryaz.* 10: 33-54.

Ristau, C., S. Deutschmann, R.J. Laib et H. Ottenwalder. 1990. Detection of diepoxybutane-induced DNA–DNA crosslinks by cesium trifluoracetate (CsTFA) density-gradient centrifugation, *Arch. Toxicol.* 64: 343-344.

Ross, D., D. Siegel, D.G. Schattenberg, X.M. Sun et J.L. Moran. 1996b. Cell-specific activation and detoxification of benzene metabolites in mouse and human bone marrow: identification of target cells and a potential role for modulation of apoptosis in benzene toxicity, *Environ. Health Perspect.* 104 (Suppl. 6): 1177-1182.

Russo, A., C. Nogara, L. Renzi et A.M. Tommasi. 1997. Micronucleus induction in germ and somatic cells of the mouse after exposure to the butadiene metabolites diepoxybutane and epoxybutene, *Mutat. Res.* 390: 129-139.

Sabourin, P.J., L.T. Burka, W.E. Bechtold, A.R. Dahl, M.D. Hoover, I.Y. Chang et R.F. Henderson. 1992. Species differences in urinary butadiene metabolites; identification of 1,2-dihydroxy-4-(N-acetylcysteinyl)butane, a novel metabolite of butadiene, *Carcinogenesis* 13(9): 1633-1638.

Santé Canada. 1994. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement — Évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire*, Ottawa (Ontario).

Santos-Burgoa, C., G.M. Matanoski, S. Zeger et L. Schwartz. 1992. Lympho-hematopoietic cancer in styrene-butadiene polymerization workers, *Am. J. Epidemiol.* 136: 843-854.

Saranko, C.J. et L. Recio. 1998. The butadiene metabolite, 1,2:3,4-diepoxybutane, induces micronuclei but is only weakly mutagenic at *lacI* in the Big Blue® Rat2 *lacI* transgenic cell line, *Environ. Mol. Mutagen.* 31: 32-40.

Saranko, C.J., L.J. Pluta, L. Recio et R.F. Henderson. 1998. *In vivo* and *in vitro* mutagenicity spectrum of the butadiene metabolite 1,2-epoxybutene, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 39: 330 (résumé seulement).

Sasiadek, M., H. Järventaus et M. Sorsa. 1991a. Sister-chromatid exchanges induced by 1,3-butadiene and its epoxides in CHO cells, *Mutat. Res.* 263: 47-50.

Sasiadek, M., H. Norppa et M. Sorsa. 1991b. 1,3-Butadiene and its epoxides induce sister-chromatid exchanges in human lymphocytes *in vitro*, *Mutat. Res.* 261: 117-121.

Sathiakumar, N., E. Delzell, M. Hovinga, M. Macaluso, J.A. Julian, R. Larson, P. Cole et D.C.F. Muir. 1998. Mortality from cancer and other causes of death among synthetic rubber workers, *Occup. Environ. Med.* 55: 230-235.

Schattenberg, D.G., W.S. Stillman, J.J. Gruntmeir, K.M. Helm, R.D. Irons et D. Ross. 1994. Peroxidase activity in murine and human hematopoietic progenitor cells: potential relevance to benzene-induced toxicity, *Mol. Pharmacol.* 46: 346-351.

Schuetzle, D., W.O. Siegl, T.E. Jensen, M.A. Dearth, E.W. Kaiser, R. Gorse, W. Kreucher et E. Kulik. 1994. The relationship between gasoline composition and vehicle hydrocarbon emissions: a review of current studies and future research need, *Environ. Health Perspect.* 102 (Suppl. 4): 3-12.

Sernau, R., J. Cavagnaro et P. Kehn. 1986. 1,3-Butadiene as an S9 activation-dependent gaseous positive control substance in L5178Y cell mutation assays, *Environ. Mutagen.* (Suppl. 8): 75 (résumé 203).

Sharer, J.E., R.J. Duescher et A.A. Elfarra. 1992. Species and tissue differences in the microsomal oxidation of 1,3-butadiene and the glutathione conjugation of butadiene monoxide in mice and rats, *Drug Metab. Dispos.* 20: 658-664.

Sharief, Y., A.M. Brown, L.C. Backer, J.A. Campbell, B. Westbrook-Collins, A.G. Stead et J.W. Allen. 1986. Sister chromatid exchange and chromosome aberration analyses in mice after *in vivo* exposure to acrylonitrile, styrene, or butadiene monoxide, *Environ. Mutagen.* 8: 439-448.

Shelby, M.D. 1990. Results of NTP-sponsored mouse cytogenetic studies on 1,3-butadiene, isoprene, and chloroprene, *Environ. Health Perspect.* 86: 71-73.

Shields, P.G., G.X. Xu, W.J. Blot, J.F. Fraumeni, Jr., G.E. Trivers, E.D. Pellizzari, Y.H. Qu, Y.T. Gao et C.C. Harris. 1995. Mutagens from heated Chinese and U.S. cooking oils, *J. Natl. Cancer Inst.* 887(110): 836-841.

Shugaev, B. 1969. Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity, *Arch. Environ. Health* 18: 878-882.

Siemiatycki, J. 1991. *Risk factors for cancer in the workplace*, CRC Press, Boca Raton (Fla.).

Sisk, S.C., L.J. Pluta, J.A. Bond et L. Recio. 1994. Molecular analysis of lacI mutants from bone marrow of B6C3F$_1$ transgenic mice following inhalation exposure to 1,3-butadiene, *Carcinogenesis* 15: 471-477.

Sorsa, M., J. Autio, N.A. Demopoulos, H. Jarventaus, P. Rossner, R.J. Šrám, G. Stephanou et D. Vlachodimitropoulos. 1994. Human cytogenetic biomonitoring of occupational exposure to 1,3-butadiene, *Mutat. Res.* 309: 321-326.

Sorsa, M., S. Osterman-Golkar, K. Peltonen, S.T. Saarikoski et R. Šrám. 1996a. Assessment of exposure to butadiene in the process industry, *Toxicology* 113: 77-83.

Sorsa, M., K. Peltonen, D. Anderson, N.A. Demopoulos, H.-G. Neumann et S. Osterman-Golkar. 1996b. Assessment of environmental and occupational exposures to butadiene as a model for risk estimation of petrochemical emissions, *Mutagenesis* 11(1): 9-17.

Spano, M., C. Bartoleschi, E. Cordelli, G. Leter, L. Segre, A. Mantovani, P. Fazzi et F. Pacchierotti. 1996. Flow cytometric and histological assessment of 1,2:3,4-diepoxybutane toxicity on mouse spermatogenesis, *J. Toxicol. Environ. Health* 47: 423-441.

Šrám, R.J., P. Rössner, K. Peltonen, K. Podrazilová, G. Mracková, N.A. Demopoulos, G. Stephanou, D. Vladimiropoulos, F.J. van Dam et A.D. Tates. 1998. « Chromosomal aberrations, sister-chromatid exchanges, cells with high frequency of SCE, micronuclei and comet assay parameters in 1,3-butadiene exposed workers », *Mutat. Res.* 419 (1-3): 145–154

Startin, J.R. et J. Gilbert. 1984. Single ion monitoring of butadiene in plastics and foods by coupled mass spectrometry–automatic headspace gas chromatography, *J. Chromatogr.* 294: 427-430.

Steer, P. 1996. Lettre du 28 août 1996 à J. Sealy, de Santé Canada, de Peter Steer, du ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario, Direction générale des sciences et de la technologie, sur les données relatives au 1,3-butadiène et au chloroforme (dossier nº 1E080149.MEM).

Stephanou, G., C. Andrianopoulos, D. Vlastos, N.A. Demopoulos et A. Russo. 1997. Induction of micronuclei and sister chromatid exchange in mouse splenocytes after exposure to the butadiene metabolite 3,4-epoxy-1-butene, *Mutagenesis* 12(6): 425-429.

Stephanou, G., A. Russo, D. Vlastos, C. Andrianopoulos et N.A. Demopoulos. 1998. Micronucleus induction in somatic cells of mice as evaluated after 1,3-butadiene inhalation, *Mutat. Res.* 397: 11-20.

Swann, R.L., D.A. Laskowski, P.J. McCall, K. Vander Kuy et H.J. Dishburger. 1983. A rapid method for the estimation of the environmental parameters octanol/water partition coefficient, soil sorption constant, water to air ratio and water solubility, *Residue Rev.* 85: 17-28.

Sweeney, L.M., P.M. Schlosser, M.A. Medinsky et J.A. Bond. 1997. Physiologically based pharmacokinetic modeling of 1,3-butadiene, 1,2-epoxy-3-butene, and 1,2:3,4-diepoxybutane toxicokinetics in mice and rats, *Carcinogenesis* 18(4): 611-625.

Swenberg, J.A. 1998. Communication personnelle à Santé Canada, correspondance du 25 mars 1998, University of North Carolina, Chapel Hill (N .C.).

Tates, A.D., F.J. van Dam, F.A. de Zwart, C.M.M. van Teylingen et A.T. Natarajan. 1994. Development of a cloning assay with high cloning efficiency to detect induction of 6-thioguanine-resistant lymphocytes in spleen of adult mice following *in vivo* inhalation exposure to 1,3-butadiene, *Mutat. Res.* 309: 299-306.

Tates, A.D., F.J. van Dam, F.A. de Zwart, F. Darroudi, A.T. Natarajan, P. Rössner, K. Peterková, K. Peltonen, N.A. Demopoulos, G. Stephanou, D. Vlachodimitropoulos et R.J. Šrám. 1996. Biological effect monitoring in industrial workers from the Czech Republic exposed to low levels of butadiene, *Toxicology* 113: 91-99.

Tates, A.D., F.J. van Dam, C.M.M. van Teylingen, F.A. de Zwart et A.H. Zwinderman. 1998. Comparison of induction of *hprt* mutations by 1,3-butadiene and/or its metabolites 1,2-epoxybutene and 1,2,3,4-diepoxybutane in lymphocyes from spleen of adult male mice and rats *in vivo*, *Mutat. Res.* 397: 21-36.

Thier, R., M. Persmark, S.E. Pemble, J.B. Taylor, B. Ketterer et F.P. Guengerich. 1994. Mutagenicity of 1,2,3,4-butadiene diepoxide is altered by mammalian θ-class glutathione S-transferase, *Arch. Pharmacol.* 349 (Suppl.): R121.

Thornton-Manning, J.R., A.R. Dahl, W.E. Bechtold, W.C. Griffith et R.F. Henderson. 1995a. Disposition of butadiene monoepoxide and butadiene diepoxide in various tissues of rats and mice following a low-level inhalation exposure to 1,3-butadiene, *Carcinogenesis* 16(8): 1723-1731.

Thornton-Manning, J.R., A.R. Dahl, W.E. Bechtold, W.C. Griffith, L. Pei et R.F. Henderson. 1995b. Gender differences in the metabolism of 1,3-butadiene in Sprague-Dawley rats following a low level inhalation exposure, *Carcinogenesis* 16(11): 2875-2878.

Thornton-Manning, J.R., A.R. Dahl, W.E. Bechtold, W.C. Griffith, Jr. et R.F. Henderson. 1997. Comparison of the disposition of butadiene epoxides in Sprague-Dawley rats and B6C3F$_1$ mice following a single and repeated exposures to 1,3-butadiene via inhalation, *Toxicology* 123: 125-134.

Thornton-Mannning, J.R., A.R. Dahl, M.L. Allen, W.E. Bechtold, W.C. Griffith, Jr. et R.F. Henderson. 1998. Disposition of butadiene epoxides in Sprague-Dawley rats following exposures to 8000 ppm 1,3-butadiene: comparisons with tissue epoxide concentrations following low level exposures, *Toxicol. Sci.* 41: 167-173.

Thurmond, L.M., L.D. Lauer, R.V. House, W.S. Stillman, R.D. Irons, W.H. Steinhagen et J.H. Dean. 1986. Effect of short-term inhalation exposure to 1,3-butadiene on murine immune functions, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 86: 170-179.

Tice, R.R., R. Boucher, C.A. Luke et M.D. Shelby. 1987. Comparative cytogenetic analysis of bone marrow damage induced by male B6C3F1 mice by multiple exposures to gaseous 1,3-butadiene, *Environ. Mutagen.* 9: 235-250.

Tiveron, C., R. Ranaldi, B. Bassani et F. Pacchierotti. 1997. Induction and transmission of chromosome aberrations in mouse oocytes after treatment with butadiene epoxide, *Environ. Mol. Mutagen.* 30: 403-409.

Tommasi, A.M., S. De Conti, M.M. Dobrzynska et A. Russo. 1998. Evaluation and characterization of micronuclei in early spermatids of mice exposed to 1,2-butadiene, *Mutat. Res.* 397: 45-54.

Tretyakova, N.Y., Y.-P. Lin, P.B. Upton, R. Sangaiah et J.A. Swenberg. 1996. Macromolecular adducts of butadiene, *Toxicology* 113: 70-76.

Tretyakova, N.Y., S.-Y. Chiang, V.E. Walker et J.A. Swenberg. 1998a. Quantitative analysis of 1,3-butadiene-induced DNA adducts *in vivo* and *in vitro* using liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry, *J. Mass Spectrom.* 33: 363-376.

Tretyakova, N.Y., V.E. Walker et J.A. Swenberg. 1998b. « Formation and persistence of DNA adducts in liver of rats and mice exposed to 1,3-butadiene ». *In : Proceedings of Society of Toxicology 1998 Annual Meeting*, p. 180 (résumé 890).

U.S. DHHS (Department of Health and Human Services). 1989. *Reducing the health consequences of smoking. 25 years of progress*. A report of the Surgeon General, Rockville (Md.).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1989. *Locating and estimating air emissions from sources of 1,3-butadiene*, Office of Air Quality Planning and Standards (EPA/450/2-89/021).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency). 1991. *Fish chronic toxicity data base, Environmental Research Laboratory*, Office of Research and Development, Duluth (Minn.).

U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency. 1993. *Motor vehicle-related air toxics study*, Office of Mobile Sources Emission Planning and Strategies Division, avril (EPA 420-R-93-005).

Uuskula, M., H. Jarventaus, A. Hirvonen, M. Sorsa et H. Norppa. 1995. Influence of *GSTM1* genotype on sister chromatid exchange induction by styrene-7,8-oxide and 1,2-epoxy-3-butene in cultured human lymphocytes, *Carcinogenesis* 16(4): 947-950.

Van Duuren, B.L., N. Nelson, L. Orris, E.D. Palmes et F.L. Schmitt. 1963. Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds, *J. Natl. Cancer Inst.* 31: 41-55 [cité dans IARC, 1992].

Van Duuren, B.L., L. Orris et N. Nelson. 1965. Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. Part II, *J. Natl. Cancer Inst.* 35: 707-717 [cité dans IARC, 1992].

Van Duuren, B.L., L. Langseth, L. Orris, G. Teebor, N. Nelson et M. Kuschner. 1966. Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. IV. Tumor response in epithelial and connective tissue in mice and rats, *J. Natl. Cancer Inst.* 37: 825-838.

Vangala, R.R., R.J. Laib et H.M. Bolt. 1993. Evaluation of DNA damage by alkaline elution technique after inhalation exposure of rats and mice to 1,3-butadiene, *Arch. Toxicol.* 67: 34-38.

Veith, G.D., D.J. Call et L.T. Brooke. 1983. Structure toxicity relationships for the fathead minnow, Pimephales promelas: narcotic industrial chemicals, *Can. J. Fish. Aquat. Sci.* 40: 473-748.

Victorin, K. et M. Ståhlberg. 1988. A method for studying the mutagenicity of some gaseous compounds in *Salmonella typhimurium*, *Environ. Mol. Mutagen.* 11: 65-77.

Victorin, K., L. Busk, H. Cederberg et J. Magnusson. 1990. Genotoxic activity of 1,3-butadiene and nitrogen dioxide and their photochemical reaction products in *Drosophila* and in the mouse bone marrow micronucleus assay, *Mutat. Res.* 228: 203-209.

Vincent, D.R., G.T. Arce et A.M. Sarrif. 1986. Genotoxicity of 1,3-butadiene. Assessment by the unscheduled DNA synthesis assay in $B6C3F_1$ mice and Sprague-Dawley rats *in vivo* and *in vitro*, *Environ. Mutagen., Suppl.* 8: 88.

Vlachodimitropoulos, D., H. Norppa, K. Autio, J. Catalán, A. Hirvonen, G. Tasa, M. Uusküla, N.A. Demopoulos et M. Sorsa. 1997. *GSTT1*-dependent induction of centromere-negative and -positive micronuclei by 1,2:3,4-diepoxybutane in cultured human lymphocytes, Mutagenesis 12(5): 397-403.

Walk, R.-A., J. Jenderny, G. Röhrborn et U. Hackenberg. 1987. Chromosomal abnormalities and sister-chromatid exchange in bone marrow of mice and Chinese hamsters after inhalation and intraperitoneal administration: I. Diepoxybutane, *Mutat. Res.* 182: 333-342.

Walles, S.A.S., K. Victorin et M. Lundborg. 1995. DNA damage in lung cells *in vivo* and *in vitro* by 1,3-butadiene and nitrogen dioxide and their photochemical reaction products, *Mutat. Res.* 328: 11-19.

Wang, W.C., Y.L. Yung, A.A. Lacis, T. Mo et J.E. Hansen. 1976. Greenhouse effects due to man-made perturbations of trace gases, Science 194: 685-689.

Ward, D.E. et W.M. Hao. 1992. « Air toxic emissions from the burning of biomass globally — preliminary estimates ». Présenté à la *85e réunion annuelle de l'Air and Waste Management Association*, Kansas City (Miss.).

Ward, E.M., J.M Fajen, A.M. Ruder, R.A. Rinsky, W.E. Halperin et C.A. Fessler-Flesch. 1995. Mortality study of workers in 1,3-butadiene production units identified from a chemical workers cohort, *Environ. Health Perspect.* 103(6): 598-603.

Ward, E.M., J.M. Fajen, A.M. Ruder, R.A. Rinsky, W.E. Halperin et C.A. Fessler-Flesch. 1996. Mortality study of workers employed in 1,3-butadiene production units identified from a chemical workers cohort, *Toxicology* 113: 157-168.

Ward, J.B., Jr. 1997a. Communication personnelle à Santé Canada, lettre du 17 octobre 1997, Division of Environmental Toxicology, Department of Preventative Medecine and Community Health, University of Texas Medical Branch, Galveston (Tex.).

Ward, J.B., Jr. 1997b. Communication personnelle, correspondance électronique du 15 novembre 1997, Division of Environmental Toxicology, Department of Preventative Medecine and Community Health, University of Texas Medical Branch, Galveston (Tex.).

Ward, J.B., Jr., M.M. Ammenheuser, W.E. Bechtold, E.B. Whorton, Jr. et M.S. Legator. 1994. hprt mutant lymphocyte frequencies in workers at a 1,3-butadiene production plant, *Environ. Health Perspect.* 102 (Suppl. 9): 79-85.

Ward, J.B., Jr., M.M. Ammenheuser, E.B. Whorton, Jr., W.E. Bechtold, K.T. Kelsey et M.S. Legator. 1996. Biological monitoring for mutagenic effects of occupational exposure to butadiene, *Toxicology* 113: 84-90.

Weast, R.C. (éd.). 1984. *Handbook of chemistry and physics*, 65e éd, CRC Press, Boca Raton (Fla.).

Wiencke, J.K. et K.T. Kelsey. 1993. « Susceptibility to induction of chromosomal damage by metabolites of 1,3-butadiene and its relationship to "spontaneous" sister chromatid exchange frequencies in human lymphocytes ». *In* : M. Sorsa, K. Peltonen, H. Vainio et K. Hemminki (éd.), *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards*, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon (France), p. 265-273 (publication scientifique n° 127 du CIRC).

Wiencke, J.K., S. Pemble, B. Ketterer et K.T. Kelsey. 1995. Gene deletion of glutathione S-transferase θ: correlation with induced genetic damage and potential role in endogenous Mutagenesis, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 4: 253-259.

Wilson, A.L., S.D. Colome et Y. Tian. 1991. *Air toxics microenvironmental exposure and monitoring study. Final Report*. Préparé pour le South Coast Air Quality Management District, El Monte (Calif.) et l'U.S. Environmental Protection Agency par Integrated Environmental Services, Irvine (Calif.).

Xi, L., L. Zhang, Y. Wang et M.T. Smith. 1997. Induction of chromosome-specific aneuploidy and micronuclei in human lymphocytes by metabolites of 1,3-butadiene, *Carcinogenesis* 18(9): 1687-1693.

Xiao, Y. et A.D. Tates. 1995. Clastogenic effects of 1,3-butadiene and its metabolites 1,2-epoxybutene and 1,2,3,4-diepoxybutane in splenocytes and germ cells of rats and mice *in vivo*, *Environ. Mol. Mutagen.* 26: 97-108.

Zaroogian, G., J.F. Heltshe et M. Johnson. 1985. Estimation of toxicity to marine species with structure activity models developed to estimate toxicity to fresh water fish, *Aquat. Toxicol.* 6: 251-270.

ANNEXE A STRATÉGIES DE RECHERCHES UTILISÉES POUR RELEVER LES DONNÉES PERTINENTES

Évaluation sur l'environnement

On a trouvé les données utiles à l'évaluation de la pénétration et du devenir du butadiène dans l'environnement, de l'exposition au butadiène et des effets environnementaux du butadiène dans des publications de première main, des documents de synthèse ainsi que dans des bases de données et des index commerciaux et publics, notamment au moyen de recherches en ligne effectuées entre janvier et mai 1996 dans les bases de données suivantes : Aqualine (*Water Research Centre*, Buckinghamshire; 1990-1996), ASFA (*Aquatic Sciences and Fisheries Abstracts, Cambridge Scientific Abstracts*; 1996), BIOSIS (*Biosciences Information Services*; 1990-1996), CAB (Office agricole du CAB-international; 1990-1996), CESARS (*Chemical Evaluation Search and Retrieval System*, ministère de l'Environnement de l'Ontario et département des Ressources naturelles du Michigan; 1996), Chemical Abstracts (*Chemical Abstracts Service*, Columbus, Ohio; 1990-1996), CHRIS (*Chemical Hazard Release Information System*; 1964-1985), Current Contents (*Institute for Scientific Information*; 1990-1992, 1996), ELIAS Système automatisé intégré des bibliothèques de l'Environnement, Bibliothèque d'Environnement Canada; janvier 1996), Enviroline (*R.R. Bowker Publishing Co.*; novembre 1995 - juin 1996), Environmental Abstracts (1975 - février 1996), Environmental Bibliography (*Environmental Studies Institute, International Academy* at Santa Barbara; 1990-1996), GEOREF (Geo Reference Information System, American Geological Institute; 1990-1996), HSDB (Banque de données sur les substances dangereuses, *U.S. National Library of Medicine*; 1990-1996), *Life Sciences* (Cambridge Scientific Abstracts; 1990-1996), NTIS (*National Technical Information Service*, département du Commerce des États-Unis; 1990-1996), Pollution Abstracts (Cambridge Scientific Abstracts, *U.S. National Library of Medicine*; 1990-1996), POLTOX (Cambridge Scientific Abstracts, *U.S. National Library of Medicine*; 1990-1995), RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, *U.S. National Institute for Occupational Safety and Health*; 1996), Toxline (*U.S. National Library of Medicine*; 1990-1996), TRI93 (Toxic Chemical Release Inventory, *U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances*; 1993), USEPA-ASTER (*Assessment Tools for the Evaluation of Risk, U.S. Environmental Protection Agency*; jusqu'au 21 décembre 1994), WASTEINFO (*Waste Management Information Bureau of the American Energy Agency*; 1973 - septembre 1995) et Water Resources Abstracts (U.S. Geological Survey, département de l'Intérieur des États-Unis; 1990-1996). On s'est servi de *Reveal Alert* pour conserver une trace permanente des publications scientifiques courantes concernant les effets potentiels sur l'environnement du butadiène. Les données obtenues après mars 1998 n'ont pas été prises en considération dans l'évaluation, sauf lorsqu'il s'agissait de données critiques obtenues pendant les soixante jours de la période d'examen public du rapport (du 2 octobre au 1er décembre, 1999).

En outre, on a effectué une enquête auprès de l'industrie canadienne en vertu de l'article 16 de la LCPE (Environnement Canada, 1997b, 1997c). Les entreprises visées, dont l'activité commerciale mettait en jeu plus de 1 000 kg de butadiène, ont été tenues de fournir de l'information sur les utilisations, les rejets, les concentrations dans l'environnement, les effets et les autres données qui leur étaient disponibles pour le butadiène. On a obtenu des renseignements pertinents supplémentaires de l'industrie, y compris des représentants de

l'Institut canadien des produits pétroliers (CPPI). Le groupe de travail sur les substances toxiques de l'Institut a transmis des exemplaires de son dossier technique sur le 1,3-butadiène (CPPI, 1997).

Effets sur la santé

En 1994, *BIBRA International* a préparé un résumé des données utiles à l'évaluation du risque que pouvait poser pour la santé humaine l'exposition au butadiène. On a trouvé des données supplémentaires et plus récentes grâce à la recherche dans les bases de données suivantes, à l'aide du nom chimique de la substance ou de son numéro CAS : Cancerline (depuis 1992), Current Contents (*Institute for Scientific Information*; depuis 1995), EMBASE (version en ligne d'*Excerpta Medica, Elsevier Science*; depuis 1985), EUCLID (depuis 1994), Medline (*U.S. National Library of Medicine*; depuis 1966), Toxline Plus (*U.S. National Library of Medicine*; depuis 1993) et TOXNET (CCRIS, Chemical Carcinogenesis Research Information System, *U.S. National Cancer Institute*; GENE-TOX, *Genetic Toxicology, Office of Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency*; et EMIC, base de données de l'*Environmental Mutagen Information Center, Oak Ridge National Laboratory*; 1997). Entre février et août 1996, on a contacté de nombreux fonctionnaires provinciaux et fédéraux ainsi que des porte-parole de divers secteurs industriels pour obtenir d'eux des données pertinentes sur l'exposition au butadiène ou les effets de ce dernier. En outre, on a effectué une recherche dans les bases de données Chemical Abstracts, EMBASE, EMIC, RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, *U.S. National Institute for Occupational Safety and Health), Scisearch et Toxline Plus* (depuis 1998) afin de trouver de l'information sur l'éventuel pouvoir cancérogène du diméthyldithiocarbamate, en réponse aux pairs évaluateurs, selon qui la substance était peut-être facteur de confusion dans les enquêtes d'épidémiologie critique sur les effets du butadiène sur la santé. Dans : la détermination du caractère « toxique » du butadiène pour la santé humaine, on n'a tenu compte que des données relevées avant avril 1998.